



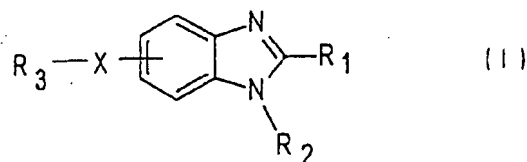
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

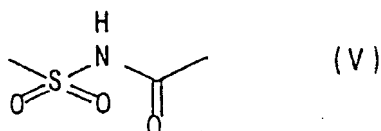
|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/>C07D 215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A61K 31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505</p>   | <p>A1</p>   | <p>(11) 国際公開番号 WO99/00372</p> <p>(43) 国際公開日 1999年1月7日 (07.01.99)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02877</p> <p>(22) 国際出願日 1998年6月24日 (24.06.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/208295 1997年6月27日 (27.06.97) JP<br/>特願平10/114718 1998年4月24日 (24.04.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>藤沢薬品工業株式会社<br/>(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]<br/>〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP]<br/>〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP)<br/>阿部義人(ABE, Yoshito)[JP/JP]<br/>〒305-0035 茨城県つくば市松代4丁目21-2-1-501 Ibaraki, (JP)<br/>濱島 仁(HAMASHIMA, Hitoshi)[JP/JP]<br/>〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目25-4-202 Ibaraki, (JP)<br/>澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)[JP/JP]<br/>水谷 剛(MIZUTANI, Tsuyoshi)[JP/JP]<br/>〒305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-10 Ibaraki, (JP)<br/>山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]<br/>〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP)</p>   | <p>尾野村治(ONOMURA, Osamu)[JP/JP]<br/>〒852-8013 長崎県長崎市梁川町19番1-502 Nagasaki, (JP)<br/>西川正浩(NISHIKAWA, Masahiro)[JP/JP]<br/>〒944-0047 新潟県新井市白山町2丁目5-2-6 Niigata, (JP)<br/>平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]<br/>〒305-0047 茨城県つくば市千現1丁目14-14-403 Ibaraki, (JP)<br/>奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP]<br/>〒569-1117 大阪府高槻市天神町2-4-1-504 Osaka, (JP)<br/>井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]<br/>〒305-0047 茨城県つくば市千現1丁目14-14-204 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)<br/>〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル)<br/>Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |  |
| <p>(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF</p> <p>(54) 発明の名称 スルホンアミド化合物およびその医薬用途</p> <p>(57) Abstract<br/>Sulfonamide compounds represented by the general formula (I) <math>R^1-SO_2-NHCO-A-X-R^2</math>, salts thereof, and medicinal compositions containing the same. In said formula, <math>R^1</math> represents alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; A represents an optionally substituted polyheterocyclic group except benzimidazolyl, indolyl, 4,7-dihydrobenz-imidazolyl and 2,3-dihydrobenzoxazinyl; X represents alkylene, oxygen, oxygenated lower alkylene, etc.; and <math>R^2</math> represents optionally substituted aryl, substituted biphenyl, etc. These compounds are useful in treating diseases curable based on the hypoglycemic effect, and diseases curable based on the cGMP-PDE inhibitory, leiolytic, bronchodilating, vasodilating, smooth muscle cell inhibitory, and antiallergic effects.</p> |   |  |

## (57)要約

新規なベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供する。



式中、R<sub>1</sub>はアルキル基等、R<sub>2</sub>は置換されていてもよい芳香環低級アルキル基、  
R<sub>3</sub>はアルキル基等、-X-は下式(V)等



で示されるベンズイミダゾール誘導体又はその塩であって、医薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |           |    |                |    |            |
|----|--------------|----|-----------|----|----------------|----|------------|
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド    | LK | スリ・ランカ         | SI | スロヴェニア     |
| AM | アルメニア        | FR | フランス      | LR | リベリア           | SK | スロヴァキア     |
| AT | オーストリア       | GA | ガボン       | LS | レソト            | SL | シエラ・レオネ    |
| AU | オーストラリア      | GB | 英国        | LT | リトアニア          | SN | セネガル       |
| AZ | アゼルバイジャン     | GD | グレナダ      | LU | ルクセンブルグ        | SZ | スワジランド     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア      | LV | ラトヴィア          | TD | チャード       |
| BB | バルバドス        | GH | ガーナ       | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BE | ベルギー         | GM | ガンビア      | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GN | ギニア       | MG | マダガスカル         | TM | トルクメニスタン   |
| BG | ブルガリア        | GW | ギニア・ビサウ   | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ        |
| BJ | ベナン          | GR | ギリシャ      |    | 共和国            | TT | トリニダード・トバゴ |
| BR | ブラジル         | HR | クロアチア     | ML | マリ             | UA | ウクライナ      |
| BY | ベラルーシ        | HU | ハンガリー     | MN | モンゴル           | UG | ウガンダ       |
| CA | カナダ          | ID | インドネシア    | MR | モーリタニア         | US | 米国         |
| CF | 中央アフリカ       | IE | アイルランド    | MW | マラウイ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CG | コンゴ          | IL | イスラエル     | MX | メキシコ           | VN | ベトナム       |
| CH | スイス          | IN | インド       | NE | ニジェール          | YU | ユーゴスラビア    |
| CI | コートジボアール     | IS | アイスランド    | NL | オランダ           | ZW | ジンバブエ      |
| CM | カメルーン        | IT | イタリア      | NO | ノルウェー          |    |            |
| CN | 中国           | JP | 日本        | NZ | ニュージーランド       |    |            |
| CU | キューバ         | KE | ケニア       | PL | ポーランド          |    |            |
| CY | キプロス         | KG | キルギスタン    | PT | ポルトガル          |    |            |
| CZ | チェコ          | KP | 北朝鮮       | RO | ルーマニア          |    |            |
| DE | ドイツ          | KR | 韓国        | RU | ロシア            |    |            |
| DK | デンマーク        | KZ | カザフスタン    | SD | スーダン           |    |            |
| EE | エストニア        | LC | セントルシア    | SE | スウェーデン         |    |            |
| ES | スペイン         | LI | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール         |    |            |

## 明細書

## スルホンアミド化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、新規なスルホンアミド化合物に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE-V阻害作用を有する新規なスルホンアミド化合物およびそれらの塩に関する。また本発明は、上記スルホンアミド化合物およびそれらの塩の製造方法に関する。さらに本発明は、上記スルホンアミド化合物またはそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

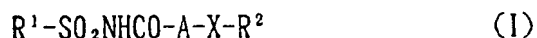
## 背景技術

本発明は、新規なスルホンアミド化合物およびそれらの医薬として許容される塩、ならびに上記スルホンアミド化合物またはそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（ⅠⅠ型糖尿病など）、糖尿病性合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberlig-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全など）、高血糖症（例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、または肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、癌悪液質、もしくはP

T C A後の再狭窄、肺炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少）などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

#### 発明の開示

本発明の新規化合物であるスルホンアミド化合物は、一般式（I）：



（式中、 $R^1$  は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基；

Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4，7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2，3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい多環式複素環；

Xはアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、Nが置換されていてもよいイミノ低級アルキレン基、Nが置換されていてもよい低級アルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基；および

$R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基；

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4，5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニル基、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$  は置換され



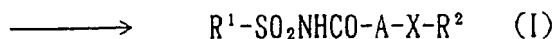
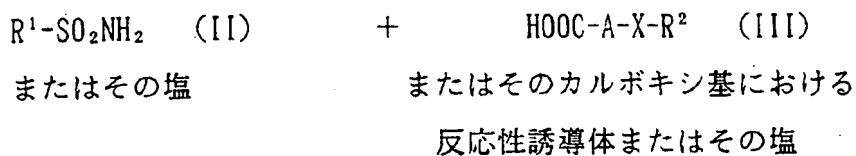
ていてもよいアリール基；置換されていてもよい複素環基；またはアルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニル基である）で示されるスルホンアミド化合物〔以下、目的化合物（I）ともいう〕である。

目的化合物（I）の好適な塩類は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなどの有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、およびギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、およびメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、およびアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性または酸性アミノ酸といった塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

本発明の目的化合物（I）およびその塩は、下記の反応式で表される方法によ

って製造することができる。

製造法 1 :

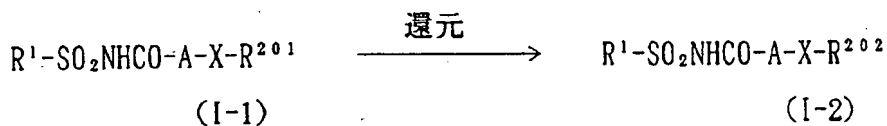


またはその塩

(式中の各記号は前記と同義)

本発明の目的化合物 (I) およびその塩は、また下記の反応式で表される方法によっても製造することができる。

製造法 2 :

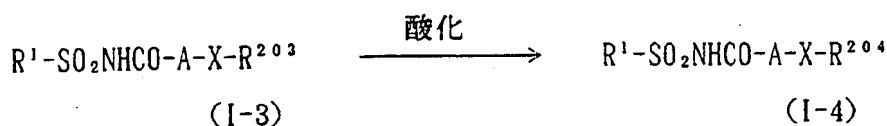


またはその塩

またはその塩

(式中、 $\text{R}^{201}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくともアルキニル基、アリール低級アルケニル基、末端ニトロ基または末端ホルミル基をもち、 $\text{R}^{202}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくともアルキル基、アリール低級アルキル基、末端アミノ基またはヒドロキシメチル基をもち、その他の記号は前記と同義)

## 製造法 3 :

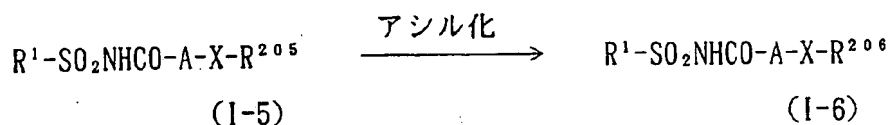


またはその塩

またはその塩

(式中、 $\text{R}^{203}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくとも末端ホルミル基をもち、 $\text{R}^{204}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともカルボキシ基をもち、その他の記号は前記と同義)

## 製造法 4 :

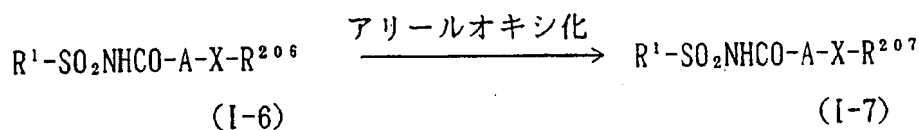


またはその塩

またはその塩

(式中、 $\text{R}^{205}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともヒドロキシ低級アルキル基をもち、 $\text{R}^{206}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアシルオキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)

## 製造法 5 :



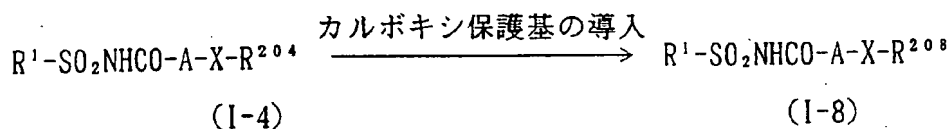
またはその塩

またはその塩

(式中、 $\text{R}^{207}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアリール

オキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)

製造法 6 :

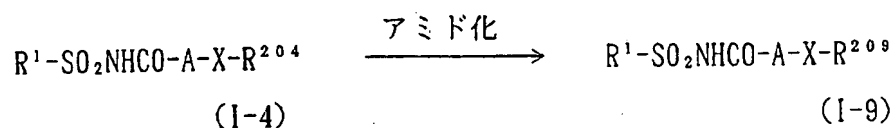


またはその反応性誘導体

またはその反応性誘導体

(式中、 $\text{R}^{208}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくとも保護されたカルボキシ基をもち、その他の記号は前記と同義)

製造法 7 :

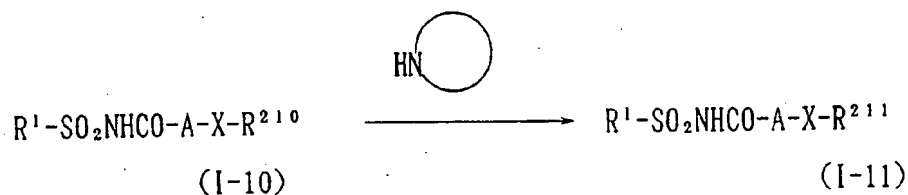


またはその塩

またはその塩

(式中、 $\text{R}^{209}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくとも置換されていてもよいアミドをもち、その他の記号は前記と同義)

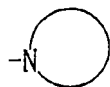
製造法 8 :



またはその塩

またはその塩

(式中、 $R^{210}$  は置換されたアリール基で少なくともハロゲン原子をもち、



は窒素含有複素環基であり、 $R^{211}$  は置換されたアリール基で少なくとも窒素含有複素環基で置換されており、その他の記号は前記と同義)

この明細書の前記および後記の記載における種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」なる語は、特に断りのない限り、炭素原子数 1～6 を意味する。

「高級」なる語は、特に断りのない限り、炭素原子数 7～20 を意味する。

「アルキル基」および「アルキル部分」としては、直鎖または分岐状の低級および高級アルキル基が好ましい。好適な具体例としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、*sec*-ペンチル、*t*-ペンチル、メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、4-エチルペンチル、1, 1-ジメチルペンチル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1-プロピルブチル、*n*-オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、5-エチルヘキシル、1, 1-ジメチルヘキシル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、4, 4-ジメチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、1-プロピルペン

チル、1-プロピルペンチルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは炭素数2～8のアルキルである。

「アルケニル基」および「低級アルケニル部分」の好適な例としては、直鎖または分岐状の低級および高級アルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2～8のアルケニルである。

「アルキニル基」の好適な例としては、直鎖または分岐状の低級および高級アルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、2-メチル-3-ブチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル、1-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

これらのうち特に好ましいものは、炭素数2～8のアルキニルである。

「シクロ低級アルキル基」とは炭素数3～10、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「アリール基」の好適な例としては、フェニル、ナフチル、ペンタレニルなどのC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールが挙げられ、それらのうちで好ましいものはフェニルおよびナフチルである。

「複素環基」は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子またはセレン原子のようなヘテロ原子を少なくとも1個を含む飽和または不飽和、単環式または多環式複素環基であり、なかでも多環式複素環基（特に二環式複素環基）およびイオウ原子1～2個を含む不飽和3～8員単環式複素環基が好ましい。

好ましい複素環基として以下のものが挙げられる。

まず、「単環式複素環基」としては、以下のものが挙げられる。

1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基（例えばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；

1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；

1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど）など；

1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばモルホリニル、シドノニルなど；

1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど）、ジヒドロチアジニルなど；

1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチアゾリジニルなど；

1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど；

1～2個の酸素原子を含有する不飽和3～8員（より好ましくは5、6員）複素単環基、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルなど；

1 個の酸素原子を含有する不飽和 3～8 員（より好ましくは 5、6 員）複素単環基、例えばフリルなど；

1～2 個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、例えばジオキサスピロウンデカニル（例えば 1, 5-ジオキサスピロ [5, 5] ウンデカニルなど）など；

1 個の酸素原子と 1～2 個の硫黄原子とを含有する不飽和 3～8 員（より好ましくは 5、6 員）複素単環基、例えばジヒドロオキサチエニルなど；

などが挙げられる。

「多環式複素環基」の例としては、以下のものが挙げられる。

ベンズイミダゾリル基およびインドリル基を除く窒素原子 1～4 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルなどのピラゾロピリミジニル基、例えば 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジニルなどのテトラヒドロピラゾロピリミジニル基、例えば 4H-イミダゾ [1, 2-b] ピラゾリルなどのイミダゾピラゾリル基、例えば 2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-b] ピラゾリルなどのジヒドロイミダゾピラゾリル基、例えばイミダゾ [1, 5-a]（または [1, 2-a]、または [3, 4-a]）ピリジル、1H（または 3H）-イミダゾ [4, 5-b]（または [4, 5-c]）ピリジルなどのイミダゾピリジル基、例えば 1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジルなどのピロロピリジル基、例えばピラゾロ [1, 5-a]（または [2, 3-a]）ピリジル、1H（または 2H）-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジルなどのピラゾロピリジル基、例えば 1H（または 2H）-ベンゾ [c] ピラゾリルなどのベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、例えばベンゾ [d] [1H-1, 2, 3] トリアゾリルなどのベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、例えば 1H-イソインドリルなどのイソインドリル基、例えば 1H（または 2H、または 3H）-インダゾリルなどのインダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基



、例えば4H-キノリジニルなどのキノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、例えば1, 8-ナフタリジニルなどのナフタリジニル基、キノキサリニル基、例えば1, 2-ジヒドロキノキサリニルなどのジヒドロキノキサリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニルなどのテトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、例えば1, 4 (または3, 4) -ジヒドロキナゾリニルなどのジヒドロキナゾリニル基、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニルなどのテトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、例えばピラジノ [2, 3-d] ピリダジニルなどのピラジノピリダジニル基、例えばイミダゾ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジニルなどのイミダゾトリアジニル基、例えば1H-イミダゾ [4, 5-b] ピラジニルなどのイミダゾピラジニル基、例えば3H-プリン、イミダゾ [1, 5-a] (または [3, 4-a]) ピリミジンなどのイミダゾピリミジン基、イミダゾ [2, 3-b] (または [3, 4-b]) ピリダジニルなどのイミダゾピリダジニル基、1H-1- (または2) ピリンジニル基などが挙げられる。

酸素原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員 (さらに好ましくは8~10員) の多環式 (さらに好ましくは二環式) 複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ [b] (または [c]) フラニルなどのベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、例えば2H-クロメニルなどのクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、例えば3-ベンズオキセピニルなどのベンズオキセピニル基、例えばシクロペンタ [b] ピラニルなどのシクロペンタピラニル基、例えば2H-フロ [3, 2-b] ピラニルなどのフロピラニル基、などが挙げらる。

イオウ原子1~3個を含む飽和または不飽和、7~12員 (さらに好ましくは8~10員) の多環式 (さらに好ましくは二環式) 複素環基。

その具体例として、例えばベンゾ [b] チオフェニルなどのベンゾチオフェニル基、例えば4H-1, 3-ジチアナフタレニルなどのジヒドロジチアナフタレニル基、例えば1, 4-ジチアナフタレニルなどのジチアナフタレニル基などが

挙げられる。

窒素原子 1～3 個および酸素原子 1～2 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えば 4H-1, 3-ジオキサロ[4, 5-d]イミダゾリルなどのジオキサロイミダゾリル基、例えば 4H-3, 1-ベンズオキサジニルなどのベンズオキサジニル基、例えば 5H-ピリド[2, 3-d]オキサジニルなどのピリドオキサジニル基、例えば 1H-ピラゾロ[4, 3-d]オキサゾリルなどのピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基などが挙げらる。

窒素原子 1～3 個およびイオウ原子 1～2 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例として、例えばチエノ[2, 3-d]イミダゾリルなどのチエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、例えば 2, 3-ジチア-1, 5-ジアザインダニルなどのジチアジアザインダニル基などが挙げらる。

酸素原子 1～3 個およびイオウ原子 1～2 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えばチエノ[2, 3-b]フラニルなどのチエノフラニル基などが挙げられる。

窒素原子 1 個、酸素原子 1 個およびイオウ原子 1 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環基。

その具体例としては、例えば 4H[1, 3]-オキサチオロ[5, 4-b]ピロリルなどのオキサチオロピロリル基などが挙げられる。

セレン原子 1～2 個を含む飽和または不飽和、7～12 員（さらに好ましくは 8～10 員）多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

好ましい具体例として、ベンゾ[b]（または[c]）セレノフェニルなどの

ベンゾセレノフェニル基などが挙げられる。

セレン原子1～2個および窒素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員（さらに好ましくは8～10員）の多環式（さらに好ましくは二環式）複素環。

その具体例としては、例えばセレノ〔3, 2-b〕ピリジルなどのセレノピリジル基などが挙げられる。

「低級アルキレン基」の好適な例として、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基などが挙げられ、特に好ましくは、炭素数4までのアルキレン基が挙げられる。

また「低級アルケニレン基」の好適な例として、エテニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、3-ブテニレン基、1-ペンテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基などが挙げられ、これらの中でも特に好ましくは炭素数4までのアルケニレン基が挙げられる。

「オキサ低級アルキレン基」、「低級アルキレンオキサ基」、「イミノ低級アルキレン基」、「低級アルキレンイミノ基」、「チオキサ低級アルキレン基」および「低級アルキレンチオキサ基」の低級アルキレン部位は、上記したアルキレン基に記載したのと同じである。

「低級アルカノイル」とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルカルボニル基である。好適な例として、例えばアセチル基、プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、i-ペンチルカルボニル基、sec-ペンチルカルボニル基、t-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基などが挙げられる。

さらに好適には炭素数4までのアルカノイルが挙げられる。

「低級アルコキシ」とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルオキシ基である。好適な例として、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ

基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルオキシ基、3, 3-ジメチルブチルオキシ基、および1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数4までのアルコキシ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、i-プロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基などが挙げられる。

「複素環低級アルキル」は、先に規定した「複素環基」が低級アルキルに置換したものである。

「ハロゲン」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

「置換アミノ」および「置換されていてもよいアミノ」の置換アミノとしては、例えば、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノなどが挙げられる。N-低級アルキル-N-アシルアミノとして、N-低級アルキル-N-(アリールカルボニル)アミノなどが挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ」は、先に規定した「低級アルカノイル」がアミノ基に置換したものである。

「モノまたはジ低級アルキルアミノ」は、炭素数6までの直鎖状および分岐状

アルキルが置換したアミノ基である。好適な例として、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*i*-ペンチルアミノ基、*sec*-ペンチルアミノ基、*t*-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルペンチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、4-メチルペンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、3, 3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。

さらに好適には、炭素数4までのアルキルアミノ、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、*i*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*i*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*t*-ブチルアミノ基などが挙げられる。

「*N*-低級アルキル-*N*-アシルアミノ」中の好適な「アシル」としては、カルバモイル基、脂肪族アシル基ならびに芳香族アシル基と呼ばれる複素環を含むアシル基または複素環アシルと呼ばれる複素環を含むアシル基などが挙げられる。

上記アシル基の好適な例としては、カルバモイル基；例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなどの低級または高級（炭素数7以上、好ましくは炭素数7~25）アルカノイル基；例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、*t*-ペンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなどの低級または高級アルコキシカルボニル基；ブチルオキシカルボニル；例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど

の低級または高級アルカンスルホニル基；例えば、メトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどの低級または高級アルコキシスルホニル基などのような脂肪族アシル基；例えば、ベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイル基；例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチリル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなどのフェニル（低級）アルカノイル基、例えば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなどのナフチル（低級）アルカノイル基などが例として挙げられるアリール（低級）アルカノイル基；例えば、フェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイル、フェニルヘキセノイルなどのフェニル（低級）アルケノイル基、例えば、ナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイル、ナフチルペンテノイルなどのナフチル（低級）アルケノイル基などが例として挙げられるアリール（低級）アルケノイル基；例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル（低級）アルコキシカルボニル基などが例として挙げられるアリール（低級）アルコキシカルボニル基；例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどのアリールオキシカルボニル基；例えば、フェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなどのアリールオキシ（低級）アルカノイル基；例えば、フェニルカルバモイルなどのアリールカルバモイル基；例えば、フェニルチオカルバモイルなどのアリールチオカルバモイル基；例えば、フェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなどのアリールグリオキシロイル基；例えば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのアレénsルホニル基などのような芳香族アシル基；複素環カルボニル基；例えば、チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、テトラゾリルアセチルなどの複素環（低級）アルカノイル基；例えば、複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなどの複素環（低級）アルケノイル基；例えば、チアゾリルグリオキシロイル、チエニルグリオキシロイルなどの複素環グリオキシロイル基などのような複素環アシル基

が挙げられる。

上記のような「複素環カルボニル基」、「複素環（低級）アルカノイル基」、「複素環（低級）アルケノイル基」および「複素環グリオキシロイル基」の好適な複素環部分は、さらに詳細には、酸素原子、イオウ原子、窒素原子などのようなヘテロ原子を少なくとも１個含む、飽和または不飽和単環式または多環式複素環基を意味し、とりわけ好ましい複素環基としては前記に記載したものが挙げられる。

前記アシル部分は、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲン、ヒドロキシ基、ニトロ基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔ-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの低級アルキル基、アミノ基、保護されたアミノ基、複素環部分と低級アルキル部分が前記のものを参照すればよい複素環（低級）アルキルアミノ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブチルオキシ、ｔ-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの低級アルコキシ基、カルボキシ基、保護されたカルボキシ基、例えばN, N-ジメチルアミノメチル、N, N-ジエチルアミノメチル、N, N-ジプロピルアミノメチル、N, N-ジメチルアミノエチル、N, N-ジエチルアミノエチル、N, N-ジプロピルアミノエチル、N, N-ジメチルアミノプロピル、N, N-ジエチルアミノプロピル、N, N-ジプロピルアミノプロピル、N, N-ジブチルアミノメチル、N, N-ジペンチルアミノメチル、N, N-ジヘキシルアミノメチルなどのN, N-ジ（低級）アルキルアミノ（低級）アルキル基、例えばヒドロキシイミノメチル、ヒドロキシイミノエチル、ヒドロキシイミノプロピル、ヒドロキシイミノブチル、ヒドロキシイミノペンチル、ヒドロキシイミノヘキシルなどのヒドロキシイミノ（低級）アルキル基、例えばフェニルイミノメチル、フェニルイミノエチル、フェニルイミノプロピル、フェニルイミノブチル、フェニルイミノペンチル、フェニルイミノヘキシルなどのフェニルイミノ（低級）アルキル基などが例として挙げられるアリールイミノ（低級）アルキル基、例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキ

サノイルなどの低級アルカノイル基のようなアシル基、低級アルキル部分と複素環部分とが前記のものを参照すればよいヒドロキシ（低級）アルキル複素環（低級）アルキル基、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキル基、例えばフェニルアミノなどのアリールアミノ基のような１個ないし１０個の同じかまたは異なる適当な置換基を有していてもよい。

「低級アルキルスルホニル」および「低級アルキルスルフィニル」は、先に規定した「低級アルキル」がそれぞれスルホニル基、スルフィニル基に置換したものである。

「低級アルキルチオ」は炭素数６までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。好適な例として、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、２-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、２-メチルペンチルチオ基、３-メチルペンチルチオ基、１-エチルブチルチオ基、２-エチルブチルチオ基、１，１-ジメチルブチルチオ基、２，２-ジメチルブチルチオ基、３，３-ジメチルブチルチオ基、および１-エチル-１-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。

さらに好適には、炭素数４までのアルキルチオ、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基などが挙げられる。

「モノまたはジ低級アルキルカルバモイル」は、先に規定した「低級アルキル」がカルバモイル基にモノまたはジ置換したものである。

「ハロ低級アルキル」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が置換した炭素数６までの直鎖状または分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子が置換した炭素数６までの直鎖状または分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリ



フルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、  
ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1-フルオロエチル  
基、1-クロロエチル基、1-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-ク  
ロロエチル基、2-ブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジ  
クロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル  
基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基  
、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2  
-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブ  
ロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基  
、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジク  
ロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロ  
ピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル  
基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-ク  
ロロブチル基、4-ブロモブチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2,  
2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2  
-フルオロペンチル基、2-クロロペンチル基、2-ブロモペンチル基、5-フ  
ルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチル基、パーフル  
オロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモ  
ヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシ  
ル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2-クロロヘプチル  
基、2-ブロモヘプチル基、7-フルオロヘプチル基、7-フルオロヘプチル基  
、7-クロロヘプチル基、7-ブロモヘプチル基、パーフルオロヘプチル基など  
が挙げられる。

「アリール低級アルキル」の好適な例として、ベンジル基、フェニルエチル基  
、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキ  
シル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチル  
ブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基などのC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルが挙げられる。

「アリアル低級アルケニル」および「アリアル低級アルコキシ」は、先に規定した「アリアル」が、先に規定した「低級アルケニル」、「低級アルコキシ」にそれぞれ置換したものである。

「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシ基が好適なものとして挙げられる。

エステル化されたカルボキシ基のエステル部分の好適な例としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステル等が挙げられ、それらの基はさらに適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例として、例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1（または2）-アセトキシエチルエステル、1（または2または3）-アセトキシプロピルエステル、1（または2または3または4）-アセトキシブチルエステル、1（または2）-プロピオニルオキシエチルエステル、1（または2または3）-プロピオニルオキシプロピルエステル、1（または2）-ブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-イソブチリルオキシエチルエステル、1（または2）-ピバロイルオキシエチルエステル、1（または2）-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3, 3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1（または2）-ペンタノイルオキシエチルエステルなどの低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、例えば2-メシリエチルエステルなどの低級アルカンシルホニル（低級）アルキルエステル、例えば2-ヨードエチルエステル、2, 2, 2-トリクロロエチルエステルなどのモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル、例えばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチル

エステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどの低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、または例えば（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）エチルエステルなどの（5-低級アルキル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）（低級）アルキルエステル；

例えばビニルエステル、アリルエステルなどの低級アルケニルエステル；


例えばエチニルエステル、プロピニルエステルなどの低級アルキニルエステル；

例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ-*t*-ブチルベンジルエステルなどの適当な置換基少なくとも1個を有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリール（低級）アルキルエステル；

例えばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなどの適当な置換基を少なくとも1個を有していてもよいアリールエステル；

例えばシクロヘキシルエステル等のシクロ低級アルキルエステル；

フタリジルエステルなどのようなものが挙げられる。

で表される窒素含有複素環基は、前述した複素環基のうち、窒素を含有するものが例示される。

目的化合物 (I) の好ましいものとして、一般式 (I) において、下記の基をもつ化合物およびその医薬として許容される塩が挙げられる。

R<sup>1</sup> が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基であって、

これらの基に置換している置換基はそれぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基、および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり；

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く酸素原子、イオウ原子、セレン

原子および窒素原子を含むヘテロ原子の少なくとも一個を含む多環式複素環基で、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく；

$R^2$  が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基で、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニル基であり、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフ

フェニル基であり、

上記アリアル基および複素環基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリアル低級アルキル、アリアル低級アルケニル、アリアル低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリアルオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリアル低級アルコキシ低級アルキル、アリアルチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリアル低級アルキルチオ、アリアルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリアル低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記ビフェニル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリアル低級アルキル、アリアル低級アルケニル、アリアル低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリアルオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリアル低級アルコキシ低級アルキル、アリアルチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリアル

ル低級アルキルチオ、アリアルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリアル低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である。

上記化合物のなかでも、一般式(I)において、下記の基をもつ化合物およびその医薬として許容されるその塩が特に好ましい。

R<sup>1</sup> が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基であり、これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリアル低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリアル低級アルキル、アリアル低級アルケニル、アリアル低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリアル低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリアルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリアルカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリアルオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリアル低級

アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり；

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く下記(A)～(I)で示される二環式複素環基であり、該複素環基はアルキル、オキシ、チオキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく；

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基である場合は、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基、テトラゾリル以外の基で置換されたビフェニル基であり、

また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、

上記フェニル基、ナフチル基および複素環基に置換している置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミ



ノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記置換されたビフェニル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミ

ノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキル基および置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である。

上記複素環基は下記(A)～(T)で示される複素環を意味する。

(A) 窒素原子1～4個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(B) 酸素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(C) イオウ原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(D) 窒素原子1～3個および酸素原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(E) 窒素原子1～3個およびイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(F) 酸素原子1～2個及びイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(G) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和また

は不飽和、7～12員二環式複素環基

(H) セレン原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(I) セレン原子1～2個および窒素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基

(J) 1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基

(K) 1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素単環基

(L) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基

(M) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員複素単環基

(N) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基

(O) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員複素単環基

(P) 1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員複素単環基

(Q) 1～2個の酸素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基

(R) 1個の酸素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基

(S) 1～2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基

(T) 1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基

上記の化合物のなかでも、一般式(I)中のAが2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、テトラヒドロピラゾロピリミジニル基、イミダゾピラゾリル基、ジヒドロイミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基、キノリ

ジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフタリジニル基、キノキサリニル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリダジニル基、1H-1-（または2）ピリダジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンズオキシピニル基、シクロペンタピラニル基、フロピラニル基、ベンゾチオフェニル基、ジヒドロジチアナフタレニル基、ジチアナフタレニル基、ジオキソロイミダゾリル基、ベンズオキサジニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基、チエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、ジチアジャザインダニル基、チエノフラニル基、オキサチオロピロリル基、ベンゾセレノフェニル基、セレノピリジル基、ベンゾセレノール基、セレノピリジル基およびシクロペンタジエノピリジル基からなる群から選ばれる複素環基であって、これらの複素環基は低級アルキルおよび／またはオキソで置換されていてもよい化合物が好ましい。

さらに、上記の化合物のなかでも、一般式（I）において、R<sup>1</sup> がアルキル；アルケニル；フェニル低級アルケニル；ニトロ、アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基；またはキノリル基で、

Aが2，3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、イミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基およびチエノイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基はアルキルまたはオキソで置換されていてもよく、

Xが低級アルキレン基、オキサ低級アルキレン基またはオキサであり、  
R<sup>2</sup> がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、イミダゾリル低級アルキル、ピペリジニル低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-低級アルカノイルアミノ、N-低級アルキル-N-ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シクロ低級アルキルオキシカルボニル、モノ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、(N-ピリジル-N-低級アルキルアミノ) 低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、フェノキシ低級アルキル、低級アルキルスルホニルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニルチオ低級アルキル、チエニル低級アルコキシ、ピリジルオキシ低級アルキル、フェニル低級アルキルチオ、フェニルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルキニル、ジオキソチアゾリジリデン低級アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲンで置換されていてもよいナフチル基；ハロゲンで置換された4-フェニルフェニル；ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基；ハロゲンで置換されていてもよいベンゾチエニル基；ハロゲンで置換されていてもよいキノリル基；またはハロゲンで置換されていてもよいベンゾオキサニル基である化合物が挙げられる。

さらに、上記の化合物のなかでも、一般式(I)において、R<sup>1</sup> がアルキル；アルケニル；フェニル低級アルケニル；アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基；またはハロゲンで置換さ

れていてもよいチエニル基で、

Aが3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル基、インドリジニル基、1H-インダゾリル基、ベンゾ〔b〕フラニル基およびベンゾ〔b〕チオフェニル基からなる群から選ばれる複素環基であり、該複素環基は1個ないし2個のアルキルで置換されているように、

Xが低級アルキレン基であり、

R<sup>2</sup> がアルキル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、およびハロゲンで置換されているようにチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されているようにフェニル基；ハロゲンで置換されているようにナフチル基；またはハロゲンで置換された4-フェニルフェニル基である化合物が挙げられる。

上記化合物のなかでも、Aが3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、1H-インダゾリル基またはベンゾ〔b〕フラニル基であり、これらの複素環基はアルキルで置換されているように、R<sup>2</sup> がハロゲンで置換されたフェニル基であり、該フェニル基はさらにアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニル低級アルキニル、およびハロゲンで置換されているようにチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されているように；またはハロゲンで置換されたナフチル基であるスルホンアミド化合物またはその塩が好ましい。なかでも、Aが1個または2個の低級アルキルで置換されている3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、Aが1個の低級アルキルで置換されている1H-インダゾリル基およびA

が1個の低級アルキルで置換されているベンゾ〔b〕フラニル基であるスルホンアミド化合物が良い。

なかでも特に好ましい基を具体的に以下に挙げる。

$R^1$  : フェニル、2-ニトロフェニル、o-またはp-トリル、n-ペンテニル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、チエニル、8-キノリル、(E)-2-フェニルエテニル、4-ペンテニル、4-ビニルフェニル、5-クロロチオフェン-2-イル、5-ブロモチオフェン-2-イル、4-エチルフェニル、  
 $X$  : メチレン、 $-OCH_2-$ 、オキサ

$R^2$  : 2, 4-ジクロロフェニル、2-クロロフェニル、4-ブロモ-2-クロロフェニル、2, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2-ブロモ-4-クロロフェニル、4-クロロ-2-メトキシフェニル、4-クロロ-2-メチルフェニル、4-フェニルフェニル、2-クロロ-4-フェニルフェニル、1-ブロモ-2-ナフチル、3-クロロベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル、2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)フェニル、2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)フェニル、2-クロロ-4-エチルフェニル、2-クロロ-4-ビニルフェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-クロロ-4-(n-ペンチル)フェニル、2-クロロ-4-(i-ブチル)フェニル、2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)フェニル、(E)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)フェニル、4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-クロロ-4-イソプロポキシフェニル、2-クロロ-4-(n-ブトキシ)フェニル、2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)オキシフェニル、2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)フェニル、2-クロロ-4-(メチルチオ)フェニル、2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)フェニル、2-クロロ-4-(メタンスルホニル)フェニル、4-(ベンジルアミノ)-2-クロロフェニル、4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロフェニル、2-クロロ-

4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル、4-アセチルアミノ-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)フェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2-クロロ-4-ホルミルフェニル、2-クロロ-4-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2,3,4-トリクロロフェニル、2-クロロ-4-ヨードフェニル、2,5-ジクロロチオフェン-3-イル、2-クロロ-4,5-(メチレンジオキシ)フェニル、2-クロロキノリン-3-イル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-シアノフェニル、2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)フェニル、2-クロロ-4-アミノフェニル、2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル、4-カルボキシ-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]フェニル、2-クロロ-4-[(フェニルオキシ)メチル]フェニル、2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)フェニル、2-クロロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル、2-クロロ-4-(ジメチルアミノメチル)フェニル、2-クロロ-4-[(イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル、2-クロロ-4-[(ピペリジン-1-イル)メチル]フェニル、2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)フェニル、4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-クロロフェニル、4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロフェニル、4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロフェニル、1-エチルベンズイミダゾール-2-イル、2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)フェニル、4-(ベンジルチオ)-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-[(3-ピリジルオキシ)メチル]フェニル、2-クロロ-4-エチルチオフェニル、4-(N-ブチルアミノ)-2-クロロフェニル、4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロフェニル、4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロフェニル、4-(N-ブチル-N-メチルアミノ)-2-クロロフェニル、2-クロロ-4-(N-(n-ペンチル)アミノ)フェニル、2-クロロ-4-(N-メチル-N-(n-ペンチル)アミ



ノ) フェニル、4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロフェニル、  
 2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)フェニル、2-クロロ-4-  
 (シクロヘキシルオキシカルボニル)フェニル、2-クロロ-4-(3-フェニ  
 ルウレイド)フェニル、2-クロロ-4-プロポキシフェニル、2-クロロ-4-  
 (n-ペントキシ)フェニル、2-クロロ-4-エトキシフェニル、2-クロ  
 ロ-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル、2-クロロ-4-[(チオフェン  
 -2-イル)メチルオキシ]フェニル、2-クロロ-4-[(チオフェン-3-  
 イル)メチルオキシ]フェニル、2-クロロ-4-フェニルエチニルフェニル、  
 2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)フェニル、2-クロロ-4-  
 (1-ヘキシニル)フェニル、2-クロロ-4-ヘキシルフェニル、2-クロロ  
 -4-ピペリジノフェニル、2-クロロ-4-モルホリノフェニル、2-クロロ  
 -4-(ヘキサメチレンイミノ)フェニル、2-クロロ-4-ピロリジノフェニ  
 ル、2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル

A : 4H-イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリル、3H-チエノ[2, 3-d]  
 イミダゾリル、1H-チエノ[2, 3-d]イミダゾリル、イミダゾ[1, 2-  
 a]ピリジル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジル、2, 3-ジヒドロベンゾ  
 [d]イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリ  
 ル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル、3H-イミダゾ[4, 5-b]ピ  
 リジル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]  
 ]チオフェニル、3, 4-ジヒドロキナゾリニル、1, 2-ジヒドロキノキサリ  
 ニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、キノリル、1, 2, 3,  
 4-テトラヒドロキナゾリニル、1, 4-ジヒドロキナゾリニル、2H-インダ  
 ゴリル

Aの置換基：メチル、エチル、n-プロピル、オキシ

目的化合物(I)の好ましい具体例を以下に挙げる。

・ 3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホ

ニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2, 5-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (ベンゼンスルホニル  
カルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

・ 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-7 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) インドリジン

・ 7-n-ブタンスルホニルカルバモイル-1 - (2, 4-ジクロロベンジル)  
- 2-メチルインドリジン

・ 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-7 - (ベンゼンスルホニル  
カルバモイル) インドリジン

・ 2-メチル-7 - (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) -1 - (4-フェニ  
ルベンジル) インドリジン

・ 6 - (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 - (4-フェニルベンジル)  
) キノリン

・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

・ 5 - (n-ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4-ジクロロベンジ  
ル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

・ 5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3 - (2, 4-ジクロロベンジル) -  
2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタ  
ンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

- ・ 3 - (1 - ブロモ - 2 - ナフチル) メチル - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - フェニルベンジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 5 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 5 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) インドリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) インドリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 7 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 2 - エチル - 7 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - フェニルベンジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (ベンゼンスルホニル

カルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - プタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - ((3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イル) メチル - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル - 1 H - チエノ [2, 3 - d] イミダゾール

・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - チエノ [2, 3 - d] イミダゾール

・ 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ピロロ [3, 2 - b] ピリジン

・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) ピロロ [3, 2 - b] ピリジン

・ 3 - (4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

- ・ 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - ベンゼンスルホニルカルバモイル - 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - ベンゼンスルホニルカルバモイル - 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン
- ・ 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3, 5 - ジメチル - 7 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 7 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3, 5 - ジメチルベンゾ [b] フラン
- ・ 2 - メチル - 5 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - フェニルベンジル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 5 - (1 - ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 - (4 - フェニルベンジル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 5 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (1 - n - ヘキサンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (2 - チオフェンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (1 - n - ペンタンス

ルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン

- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (8 - キノリンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ((2 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - エチル - (2 - ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン
- ・ 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - エチル - 7 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン
- ・ 7 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - エチルベンゾ [b] チオフェン
- ・ 6 - (1 - n - プタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 2 - ベンズイミダゾロン
- ・ 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 1 H - インダゾール
- ・ 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール

- ・ (E) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - ( (2 - フェニルエチニル) スルホニルカルバモイル) - 1 H - インダゾール
- ・ 6 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) ベンゾトリアゾール
- ・ 6 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - エチル - 4 (3 H) - キナゾリノン
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 4 (3 H) - キナゾリノン
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン
- ・ 6 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - メチルキナゾリン・塩酸塩
- ・ 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 7 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 (1 H) - キナゾリノン
- ・ 7 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 (1 H) - キナゾリノン
- ・ 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 - メチル - 7 - (1 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル) キナゾリン・塩酸塩
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 2 (1 H) - キノキサリノン
- ・ 7 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - メチル - 2, 3 (1 H, 4 H) - キノキサリンジオン
- ・ 4 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - エチル - 3 - (1 - n - ペンタンス

ルホニルカルバモイル) イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール

・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-6 - (1-n-ペンタンス

ルホニルカルバモイル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

・ 6 - (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 - (4-フェニルフェニル  
オキシ) キノリン

・ 6 - (n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 - (4-フェニルベンジル  
オキシ) キノリン

・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-エチル-5 - ((E)-ペンテン  
-1-スルホニル) カルバモイル) ベンゾ [b] フラン

・ 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 3-エチル-6 - (1-n-ペンタンス  
ルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール

・ 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル  
) - 3-エチル-1H-インダゾール

・ 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4-ジクロロベンジル  
) - 2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

・ 3 - (2, 3-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタンスルホ  
ニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

・ 3 - ((3-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) - 2-メチ  
ル-5 - n-ペンタンスルホニルカルバモイル-3H-イミダゾ [4, 5-b]  
ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - (n-ペンタ  
ンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン

・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - ((E)-  
1-ペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b  
] ピリジン

・ 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - (1-ペンタ  
ンスルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール



- ・ 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-1H-インダゾール
- ・ (E) - 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - ( ( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 1 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 3-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 3-メチル-1H-インダゾール
- ・ (E) - 1 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 3-メチル-6 - ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 1H-インダゾール
- ・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - ( ( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニル) カルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ (E) - 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンゾ [b] フラン
- ・ (E) - 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - ( (

- 2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
- ・ 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
  - ・ 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル) ベンゾ [b] フラン
  - ・ 3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタン)スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
  - ・ 5-(ベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン
  - ・ (E)-3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン
  - ・ 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ (E)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-[(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 5-((5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ (E)-3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-[(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

- ・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ (E) - 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 5 - [ (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - [ (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル] - 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 5 - [ (4 - エチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - [2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタン

スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-エチルベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4-エチルベンジル) - 2-メチル-5 - [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ (E) - 3 - (2-クロロ-4-エチルベンジル) - 2-メチル-5 - [(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ビニルベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-メチルベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(n-ペンチル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-イソブチルベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ (E) - 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-メトキシベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-イソプロ

ポキシベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(4-(n-ブトキシ) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル) アミノ) エチル) オキシ) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(4-(ベンジルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(4-(n-ブチルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(4-(アセトアミド) - 2-クロロベンジル) - 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピ

リジン

- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ホルミルベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - {2-クロロ-4-〔(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル〕ベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3 - (2, 4, 6-トリクロロベンジル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3 - (2, 3, 4-トリクロロベンジル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (〔2, 5-ジクロロチオフエン-3-イル)メチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (〔2-クロロキノリン-3-イル)メチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(トリフ

- ルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 - メチル - 5 - [(4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ (E) - 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - ((2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - ((4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - ((5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
  - ・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (1 - ペ

ンダンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ (E) - 3 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル] - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ブromo-2-クロロベンジル) - 5 - [(5-ブromoチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル] - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ (E) - 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン



- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-シアノベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ (E) - 3 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2-メチル-5 - ((2-フェニルエチル)スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2-メチル-5 - ((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) - 5 - ((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - ((5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン
- ・ 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 6 - ((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル) - 3-メチル-1H-インダゾール
- ・ 6 - ((5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-1H-インダゾール
- ・ 3 - (1-ブロモナフタレン-2-イルメチル) - 5 - ((5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル) - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (4-アミノ-2-クロロベンジル) - 5 - (ベンゼンスルホニルカルバ

モイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3-(2-クロロ-4-(メチルカルバモイル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル) - 2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル) - 2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル) - 2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル) - 5-

- ( (5-クロロチオフエン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチル  
- 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 5- ( (5-ブロモチオフエン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 3-  
(E) - (2-クロロ-4- (2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチル  
- 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (E) - (2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-  
メチル-5- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4,  
5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5  
- ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4,  
5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5  
- ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4,  
5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5  
- (E) - ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミ  
ダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 5- ( (5-ク  
ロロチオフエン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イ  
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 5- ( (5-ブロモチオフエン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 3-  
(2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イ  
ミダゾ [4, 5-b] ピリジン
  - ・ 3- (2-クロロ-4- (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5  
- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ  
リジン
  - ・ 3- (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5- ( (4

ーメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕  
ピリジン

・ 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5 - ( (4-  
ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕  
ピリジン

・ 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5 - (E)  
- ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4  
, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 5 - ( (5-クロロチオ  
フェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔  
4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 5 - ( (5-ブロモチオ  
フェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔  
4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-5 - (1-  
ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4 - ( (シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) - 2  
-メチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イ  
ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4 - ( (シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) - 2  
-メチル-5 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イ  
ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4 - ( (シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) - 2  
-メチル-5 - (E) - ( (2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル)  
- 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3 - (2-クロロ-4 - ( (シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル) - 5  
- ( (5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチ

ル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-〔(シクロヘキシルメチル)オキシ〕ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-〔(シクロヘキシルメチル)オキシ〕ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-〔(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-5-〔(5-クロクチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-〔2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル〕-5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・ 3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (E) - ( (2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 5 - ( (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 5 - ( (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (E) - (2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 5 - ( (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

- ・ 5 - { (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル } - 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - { 2 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジル } - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - { 2 - クロロ - 4 - ( (イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンジル } - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - { 2 - クロロ - 4 - ( (ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンジル } - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - { 2 - クロロ - 4 - (フェニルチオメチル) ベンジル } - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - (4 - ( (ベンジルオキシ) メチル) - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 3 - { 4 - (ベンズイミダゾール - 2 - イル) - 2 - クロロベンジル } - 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン
- ・ 2 - メチル - 5 - { (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル } - 3 - { 4 - (1 - メチルベンズイミダゾール - 2 - イル) - 2 - クロロベンジル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

- ・ 3 - [ (1 - エチルベンズイミダゾール - 2 - イル) メチル ] - 2 - メチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル ] - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル ] - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - [ (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 5 - [ (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル ] - 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (E) - (2 - フェニルエテン) スルホニルカルバモイル ] - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル ] - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン
- ・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル ] - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン



- ・ 3 - (2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル) - 5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル] - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - [(5-ブromチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル] - 3 - (2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル) - 2-メチル-5 - [(E) - (2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル) - 2-メチル-5 - [(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 5 - [(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル] - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 5 - [(5-ブromチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル] - 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - [(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル] - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - [2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル] - 2, 7-ジメチル-5 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3 - [2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル] - 2, 7-ジメ

チル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(E)-(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(E)-(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

・3-〔2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル〕-2-メチル-5-

- 〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
- ・ 3-〔4-(ベンジルチオ)-2-クロロ〕ベンジル-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 3-(2-クロロ-4-((3-ピリジルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 3-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 3-(4-(N-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン
  - ・ 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンナトリウム
  - ・ 5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンナトリウム
  - ・ 5-〔(5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5

-b] ピリジンナトリウム

・ 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンナトリウム

・ 3 - (4 - (N - ブチリル - N - メチルアミノ) - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - メチル - N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (4 - (N - ベンゼンスルホニルアミノ) - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (イソプロポキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (3 - フェニルウレイド) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - [2 - クロロ - 4 - プロポキシベンジル] - 2 - メチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリ

ジン

- ・ 3- [2-クロロ-4- (n-ペントキシ) ベンジル] -2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- (2-クロロ-4-エトキシ) ベンジル-2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- [2-クロロ-4- (2-メトキシエトキシ) ベンジル] -2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- [2-クロロ-4- [ (チオフェン-2-イル) メチルオキシ] ベンジル] -2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- [2-クロロ-4- [ (チオフェン-3-イル) メチルオキシ] ベンジル] -2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- (2-クロロ-4-フェニルエチニル) ベンジル-2, 7-ジメチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- [2-クロロ-4- (シクロペンチルメチルオキシ) ベンジル] -2-メチル-5- [ (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- (2-クロロ-4-フェニルエチニル) ベンジル-2, 7-ジメチル-5- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3- (2-クロロ-4- (1-ヘキシニル) ベンジル-2-メチル-5- (N- (4-メチルフェニルスルフォニル) カルバモイル) -3H-イミダゾ [4, 5

## -b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - ( (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - [ (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

・ 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (p - トルエンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン

・ 5 - ( (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン

- ・ 5 - ( (5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンゾ [b] フラン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-5 - ( (4-ペンテン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 2 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 3-メチル-6 - (p-トルエンスルホニルカルバモイル) - 2H-インダゾール
- ・ 3 - (2-クロロ-4-ヘキシルベンジル) - 2-メチル-5 - (N- (4-メチルフェニルスルフォニル) カルバモイル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-ピペリジノベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-モルホリノベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4- (ヘキサメチレンイミノ) ベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4- (1-ピロリジニル) ベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン
- ・ 3 - (2-クロロ-4-メチルチオベンジル) - 2, 7-ジメチル-5 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

・ 3 - (2 - クロロ - 4 - メチルチオベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン  
目的化合物 (I) の製造法を以下に詳細に説明する。

#### 製造法 1 :

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (I I) またはその塩を化合物 (I I I) またはそのカルボキシ基における反応性誘導体あるいはそれらの塩と反応させることにより製造できる。

化合物 (I I) ならびに (I I I) およびそのカルボキシ基における反応性誘導体の好適な塩としては、化合物 (I) について例示したものと同一ものを挙げることができる。

化合物 (I I I) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、分子内酸無水物、分子間酸無水物および混合酸無水物を含めての酸無水物、活性アミド、活性エステルなどが挙げられる。該反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；置換麟酸 [例えばジアルキル麟酸、フェニル麟酸、ジフェニル麟酸、ジベンジル麟酸、ハロゲン化麟酸など]、ジアルキル亜麟酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸 [例えばメタンスルホン酸など]、脂肪族カルボン酸 [例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2 - エチル酪酸、トリクロロ酢酸など]、芳香族カルボン酸 [例えば安息香酸など] などの酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4 - 置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールもしくはテトラゾールとの活性アミド；活性エステル [例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル  $[(CH_3)_2 N^+ = CH -]$  エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p - ニトロフェニルエステル、2, 4 - ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p - ニトロフェニルチオエステル、p - クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエス



テル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど] もしくはN-ヒドロキシ化合物 [例えばN, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-1H-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールなど] とのエステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は使用する化合物 (I I I) の種類に応じて、それらの中から適宜選択することができる。

反応は、通常、慣用の溶媒、例えば水、アルコール [例えばメタノール、エタノールなど]、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、反応に悪影響を及ぼさないその他の任意の溶媒の中で実施する。これらの慣用の溶媒は、単独で、あるいは混合物として用いてもよい。

この反応において、化合物 (I I I) を遊離酸の形で、またはその塩の形で、使用するときには、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリアルキル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン (塩化ホスホリル)、三塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、クロロリン酸ジフェニル、ジフェニルホスフィン酸クロリド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロギ酸低級アルキル [例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピルなど]、トリフェニルホスフィン、2-エチル-7-ヒドロキシベンゾイソキサゾリウム塩、水酸化2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソキサゾリウム分子内塩、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、いわゆるヴィルスマイヤー試

葉（N，N－ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リンなどの反応により調製される）などの慣用の縮合剤の存在下に反応を実施するのが好ましい。

重炭酸アルカリ金属、トリ低級アルキルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、N－低級アルキルモルホリン、N，N－ジ低級アルキルアニリン（例えばN，N－ジメチルアニリンなど）、N，N－ジ低級アルキルベンジルアミンなどの無機もしくは有機塩基の存在下に反応を実施することもできる。

反応温度はとくに限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応を実施する。

#### 製造法 2：

目的化合物（I－2）またはその塩は化合物（I－1）またはその塩を還元することにより製造することができる。

目的化合物（I－2）を還元によって得る場合の方法としては、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学的還元を使用される好適な還元剤は、例えばスズ、亜鉛、鉄などの金属、および例えば塩化クロム、酢酸クロムなどの金属化合物と例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p－トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸などの有機酸または無機酸との組み合わせである。

接触還元を使用される好適な触媒は、例えば、白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線などの白金触媒、パラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム－炭素、コロイドパラジウム、パラジウム－硫酸バリウム、パラジウム－炭酸バリウムなどのパラジウム触媒、還元ニッケル、ラネーニッケルなどのニッケル触媒、還元コバルト、ラネーコバルトなどのコバルト触媒、還元鉄、ラネー鉄などの鉄触媒、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅などの銅触媒のような通用のものが挙げられる。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N，N－ジメチルホルムアミドのような、反応に影響を及ぼさない慣用の溶媒、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合に

は、それらを溶媒として使用することもできる。

接触還元を使用される好適な溶媒としては、上記した溶媒に加え、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのようなその他の慣用の溶媒、またはこれらの混合物も挙げられる。

還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

#### 製造法 3 :

目的化合物 (I-4) またはその塩は化合物 (I-3) またはその塩を酸化することにより製造することができる。

目的化合物 (I-4) を酸化によって得る場合、酸化剤として、亜塩素酸ナトリウム、無水クロム酸、過マンガン酸カリウムなどが、溶媒として、水、アセトンなどが使用される。反応温度は特に限定されず、通常冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

#### 製造法 4 :

目的化合物 (I-6) またはその塩は化合物 (I-5) またはその塩をアシル化することにより製造することができる。

目的化合物 (I-6) をアシル化によって得る場合、末端ヒドロキシ基をもつ化合物 (I-5) をアシル化剤と反応させる。アシル化剤として、塩化メタンスルホニルのようなハロゲン化低級アルカンスルホニル、低級アルカンスルホン酸無水物 (例えば、メタンスルホン酸無水物など) が挙げられる。溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフランなどが使用でき、氷冷下～室温で反応が行われる。

#### 製造法 5 :

目的化合物 (I-7) またはその塩は化合物 (I-6) またはその塩をアリールオキシ化することにより製造することができる。

アリールオキシ化の場合は、末端にアシルオキシ低級アルキル基をもつ化合物 (I-6) とヒドロキシアリール (例えばフェノール) を、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させる。溶媒として、N, N-ジメチルホルムアミド、

テトラヒドロフランなどが使用でき、氷冷下～加温下で反応が行われる。

#### 製造法 6 :

目的化合物 (I-8) またはその塩は化合物 (I-4) またはその反応性誘導体にカルボキシ保護基を導入することにより製造することができる。

カルボキシ保護基の導入は、例えば、末端カルボキシル基をもつ化合物 (I-4) およびその反応性誘導体を、エタノールのようなアルキルアルコールと反応させることにより行うことができる。溶媒は、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンなどが使用され、氷冷下～加熱下で反応が行われる。

カルボキシ基における好適な反応性誘導体は、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性エステルなどを包含しうる。それら反応性誘導体の好適な例は、酸塩化物；酸アジド；置換磷酸（例えばジアルキル磷酸、フェニル磷酸、ジフェニル磷酸、ジベンジル磷酸、ハロゲン化磷酸など）、ジアルキル亜磷酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸（例えばメタンスルホン酸など）、脂肪族カルボン酸（例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢酸など）または芳香族カルボン酸（例えば安息香酸など）のごとき酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性アミド；または活性エステル（例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチル〔 $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}-$ 〕エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステルなど）あるいはN-ヒドロキシ化合物（例えば、N, N-ジメチルヒドロキシルアミン、1-ヒドロキシ-2-1H-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタル

イミド、1-ヒドロキシー-1H-ベンゾトリアゾールなど]とのエステルなどでありうる。これらの反応性誘導体は、使用する化合物の種類に応じて任意に選択することができる。

#### 製造法 7 :

目的化合物 (I-9) またはその塩は化合物 (I-4) またはその塩にカルボキシ保護基を導入することにより製造することができる。

化合物 (I-4) にメチルアミン、エチルアミンなどのアルキルアミンを反応させると、該化合物はアミド化される。使用される溶媒として、例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが使用され、氷冷～加熱下で反応が行われる。

#### 製造法 8 :

目的物 (I-11) またはその塩は化合物 (I-10) またはその塩に窒素含有複素環基を付加することにより製造することができる。

この反応は、ナトリウム第三ブチラートあるいは上記した無機または有機塩基等の塩基の存在下で行うのが好ましく、またトリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (O)、(R) - (+) - BINAP (2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) などの触媒の存在下で行うのが好ましい。

反応温度は特に限定されないが、室温から加熱下の条件で行うのが好ましく、またトルエン等の反応に悪影響を及ぼさない溶媒の存在下で反応を行うこともできる。

上記した化合物は、いずれも必要に応じて通常の有機化合物精製法、すなわち、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどの手段により精製することができる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定などにより行うことができる。

本発明の化合物は、1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、そ

れらは鏡像体またはジアステレオマーとして存在しうる。さらにアルケニル基を含有する式の化合物の若干のものは、シスまたはトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物および各個の異性体をともに含有するものである。

本発明の化合物およびその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物およびエタノール和物が挙げられる。

目的化合物 (I) の有用性を例証するために、化合物 (I) の薬理データを以下に示す。

#### 試験例 1

(dd/db マウスを用いた血糖降下作用)

#### 試験化合物

##### 化合物 A

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (実施例 30-1 の化合物)

#### 使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の 5 週齢の雌性マウスを購入し、2~3 週間の馴化期間の後実験に用いた。

#### 薬剤投与

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は、100mg/kg で 0.1%、30mg/kg で 0.03%、10mg/kg で 0.01% の割合とした。群毎に 2 回/週、新しい餌に交換し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

#### 試験スケジュール

雌性 db/db マウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14 日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は 8 週齢~10

週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Chase Heparinized Capillary Tubes) を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO<sub>2</sub>ガスにより屠殺した。

### 測定法

血糖値の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、グルコース酸化酵素法 (グルコースCII-テストワコー、和光純薬) により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法 (トリグリセライドG-テストワコー) またはGPO-DAOS法 (トリグリセライドE-テストワコー) により測定した。上記の測定は採血後速やかに行った。血漿インスリン濃度の測定には20  $\mu$ lの血漿 (-20℃で保存可能) を用い、抗体法 (ファデセフインスリンRIAキット、カビファルマシア) により測定した。

### 結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率 (%) を求めた。結果を表1に示す。

【表1】

| 試験化合物 | 投与量<br>(mg/kg) | 血糖低下作用<br>(%) |
|-------|----------------|---------------|
| 化合物A  | 10             | 71            |

治療目的には、本発明の化合物 (I) を医薬製剤の形で使用できる。該医薬製

剤は、経口投与、非経口投与または外用（局所適用）に適した固体、半固体または液状の製薬上許容される有機もしくは無機賦形剤との混合物の形で該化合物のいずれかを活性成分として含有するものである。医薬製剤としては、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、座剤、液剤、ローション剤、懸濁剤、乳剤、軟膏、ゲル剤などが挙げられる。所望により、これらの製剤に、佐剤、補助物質、安定剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝剤、その他の常用添加物を配合することができる。

化合物（I）の用量は、患者の年齢および症状によっても異なるが、上記諸疾患の治療には、化合物（I）の平均一回量として約0.1mg、1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mgおよび1000mgが有効であろう。一般には、1日当たり0.1mg／固体～約1000mg／固体の間の量を投与すればよい。

#### 実施例

本発明を下記の製造例および実施例によってさらに詳細に説明する。

##### 製造例 1-1

3-（3, 4-ジクロロベンゾイル）-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルと3, 4-ジクロロ塩化ベンゾイルから、後記する製造例 16-2と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.48(3H, s), 3.89(3H, s), 7.52-7.68(2H, m), 7.79-8.04(3H, m), 8.23(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 377(M-H)<sup>-</sup>

##### 製造例 1-2

3-（3, 4-ジクロロベンジル）-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

3-（3, 4-ジクロロベンゾイル）-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(259 mg)のテトラヒドロフラン(2.6 ml)-メタノール(0.26 ml)溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(36 mg)を加え、10分間攪



拌する。別の反応容器にトリフルオロ酢酸(15 ml)を入れ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(255 mg)を少しずつ加え攪拌する。ここに上の反応溶液を加え、室温で3時間攪拌する。反応混合物を濃縮した後、氷冷下水で希釈し15%水酸化ナトリウム水溶液で中和する。生成物を酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し目的物(224 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.51(3H, s), 3.91(3H, s), 4.14(2H, s), 6.97(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.20(1H, d, J=2Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, dd, J=8 and 2Hz), 8.18(1H, d, J=2Hz)

Mass(ESI) : m/e 363(M-H) $^-$

#### 製造例 1 - 3

3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸

3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステルから、後記する製造例 4 - 7 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.56(3H, s), 4.24(2H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.43 (1H, s), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.95(1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 349(M-H) $^-$

#### 製造例 2 - 1

3 - (2, 3 - ジクロロベンゾイル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

2, 3 - ジクロロ安息香酸クロリドを使用して、製造例 1 - 1 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.40(3H, s), 3.90(3H, s), 7.31-7.41(2H, m), 7.58-7.69(1H, m), 7.81(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.59(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 377(M-H)<sup>-</sup>

製造例 2 - 2

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 -  
カルボン酸メチルエステル

得られたメチルエステルから、製造例 1 - 2 と同様にして、目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.45(3H, s), 3.89(3H, s), 4.27(2H, s), 6.57(1H, d, J=8 Hz), 6.97(1H, t, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 363(M-H)<sup>-</sup>

製造例 2 - 3

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 -  
カルボン酸

得られたメチルエステルから、製造例 1 - 3 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.50(3H, s), 4.32(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.19 (1H, t, J=8Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, s), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/e 349(M-H)<sup>-</sup>

製造例 3 - 1

3 - (2, 5 - ジクロロベンゾイル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 -  
カルボン酸メチルエステル

2, 5 - ジクロロ安息香酸クロリドを使用して、製造例 1 - 1 と同様にして目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 3.90(3H, s), 7.35-7.51(3H, m), 7.81(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 377(M-H)<sup>-</sup>

製造例 3 - 2

3 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 -

## カルボン酸メチルエステル

得られたメチルエステルから、製造例 1 - 2 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 3.90(3H, s), 4.21(2H, s), 6.64(1H, s), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/e$  363(M-H) $^-$

## 製造例 3 - 3

3 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸

得られたメチルエステルから、製造例 1 - 3 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.52(3H, s), 4.28(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89-8.11(2H, m)

Mass(ESI) :  $m/e$  349(M-H) $^-$

## 製造例 4 - 1

N - アミノイソニコチン酸エチルエステル 2, 4 - ジニトロフェノール塩

イソニコチン酸エチルエステル (10.0g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、O - (2, 4 - ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (11.9g) を室温で加えた後、2 時間加熱環流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄して目的物 (10.5g) を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 1.36(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=9, 2\text{Hz}$ ), 8.34(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 製造例 4 - 2

2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 ジエチルエステル

N - アミノイソニコチン酸エチルエステル 2, 4 - ジニトロフェノール塩 (10.2

g) をエタノール (147ml) 中に懸濁させ、炭酸カリウム (3.77g) を加えて室温で 30 分間攪拌した。この混合物にアセト酢酸エチル (3.69ml) を加え、60°C で 5 時間加熱攪拌した。不溶物を濾別後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 7/1) で精製し、目的物 (2.70g) を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>): 1.42(3H, t, J=6Hz), 1.46(3H, t, J=6Hz), 2.70(3H, s), 4.36-4.50(4H, m), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, dd, J=9, 2Hz), 8.43(1H, d, J=8Hz), 8.78(1H, s).

#### 製造例 4-3

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3, 5-ジカルボン酸

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 ジエチルエステル (100mg)、水酸化ナトリウム 50% 水溶液 (160mg)、水 (0.5ml) およびエタノール (1.0ml) の混合物を 30 分間加熱還流後、氷冷下に液性を pH4 に調整し同温で 30 分間攪拌した。沈殿を濾取して水洗し、目的物 (50mg) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.55(3H, s), 7.43(1H, d, J=8Hz), 8.46(1H, s), 8.56 (1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 4-4

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3, 5-ジカルボン酸 (1.39g) とポリリン酸 (13.9g) の混合物を 2 時間 150°C で加熱攪拌後、氷冷下に氷 (14g) を加え均一溶液になるまで震盪した。同温で液性を pH4 に調整し、ジクロロメタン/メタノール (4:1) と水で希釈して沈殿を濾取し、目的物 (610mg) を淡褐色粉末として得た。母液の有機層をとり、水層をジクロロメタン/メタノール (4:1) で抽出した。両有機層を合して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をエーテルで洗浄して二番晶 (200mg) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2.42(3H, s), 6.67(1H, s), 7.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, s), 8.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4-5

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル  
2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 (723mg) を 10%硫酸/エタノール (20ml) に溶解し 2.5時間加熱還流した。反応液を氷冷下に中和した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4:1) で精製し目的物 (707mg) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.41(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 4.40(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.49(1H, s), 7.25(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, s), 8.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4-6

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

トリフルオロ酢酸 (558mg)、トリエチルシラン (1.14g) および乾燥ジクロロメタン (2.0ml) の溶液に 2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 エチルエステル (200mg) と 2,4-ジクロロベンズアルデヒド (189mg) を加え、室温で 3日間攪拌した。反応混合物に 2,4-ジクロロベンズアルデヒド (189mg) を加え、室温で 1日間攪拌する操作を 3回繰り返した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄した後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合して、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製し、さらにイソプロピルエーテルで洗浄して、目的物 (233mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.38(3H, s), 4.12(2H, s), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 8.00(1H, s), 8.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 製造例 4 - 7

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - カルボン酸エチルエステル (230mg)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0ml) およびエタノール (2.3ml) の混合物を 25 分間加熱還流した後、氷冷下に液性を 1N 塩酸で pH 4 に調整した。生じた沈殿を濾取、水洗して目的物 (208mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.30(3H, s), 4.19(2H, s), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, s), 8.06(1H, s), 8.62(1H, d, J=8Hz).

## 製造例 5 - 1

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - トリメチルシリルオキシエテン

ジイソプロピルアミン (16.2g) をテトラヒドロフラン (133ml) に溶解し、氷冷下に 1.6N n-ブチルリチウム (100ml) を滴下した。同温で 10 分間攪拌後、ドライアイス-アセトン浴冷却下に 2, 4 - ジクロロアセトフェノン (25.2g) のテトラヒドロフラン (133ml) 溶液を滴下し、さらに ヘキサメチルフォスホラミド (26.7ml) を徐々に加えた。同温で 5 分間攪拌後、クロロトリメチルシラン (20.3ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷冷した n-ヘキサンと氷冷水で分液し、有機層を氷冷水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮乾固して目的物の粗生成物 (37.5g) を淡黄色油状物質として得た。

## 製造例 5 - 2

1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノン

四塩化チタン (17.8ml) のジクロロメタン (160ml) 溶液にドライアイス-アセトン浴冷却下にアセトン (10ml) を滴下し、1 分後に 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - トリメチルシリルオキシエテン の粗生成物 (37.5g) のジクロロメタン

(160ml)溶液を加え、ドライアイス-アセトン浴冷却下に一夜攪拌後、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を水洗し、水層をジクロロメタンで1回抽出した。有機層を合して、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固して褐色油状残渣を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1）で精製し、目的物（16.2g）を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.34(6H, s), 3.13(2H, s), 7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, s).

#### 製造例 5 - 3

1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-3-トリフルオロアセトキシブタノン

1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタノン（16.16g）とトリエチルアミン（27.4ml）のジクロロメタン（160ml）溶液にトリフルオロ酢酸無水物（13.9ml）を氷冷下に加えて同温で10分間、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して目的物の粗生成物（19.9g）を褐色油状物質として得た。

#### 製造例 5 - 4

1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ブテノン

1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-3-トリフルオロアセトキシブタノンの粗生成物（19.9g）のトルエン（100ml）溶液に1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデック-7-エン（4.0ml）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水、1N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=49/1）で精製して目的物（12.5g）を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.00(3H, s), 2.24(3H, s), 6.43(1H, s), 7.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39-7.46(2H).

## 製造例 5 - 5

(E) 4-ブromo-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ブテノン  
1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ブテノン (9.30g) の四塩化炭素 (93ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (7.95g) と過酸化ベンゾイル (983mg) を加え 1 時間加熱還流した。反応液を氷冷した後、沈殿を濾別し濾液と洗液を合して炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して、目的物の粗生成物 (14.6g) を黒色油状物質として得た。

## 製造例 5 - 6

(E) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(4-エトキシカルボニルピリジル)-3-メチル-2-ブテノン

(E) 4-ブromo-1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-メチル-2-ブテノンの粗生成物 (14.6g) をアセトン (140ml) に溶解し、イソニコチン酸エチルエステル (12.1ml) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固して目的物の粗生成物 (22.0g) を褐色固体として得た。

## 製造例 5 - 7

1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸エチルエステル

(E) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-(4-エトキシカルボニルピリジル)-3-メチル-2-ブテノンの粗生成物 (22.0g) をエタノール (146ml) に溶解して、炭酸カリウム (5.61g) を加え、12 時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルと飽和食塩水で分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固して褐色固体を得た。残渣をエーテル中で粉碎して目的物 (3.54g) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.16(3H, s), 4.35(2H, q, J=6Hz), 7.22(1H, s), 7.30-7.42(3H), 7.52(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.36(1H, s).

## 製造例 5 - 8



1- (2,4-ジクロロベンジル) -2- メチルインドリジン-7- カルボン酸エチルエステル

1- (2,4-ジクロロベンゾイル) -2- メチルインドリジン-7- カルボン酸エチルエステル (3.17g) をテトラヒドロフラン (32ml) に溶解し、氷冷下に 1.0 M ボラソージメチルスルフィド錯体 (9.5ml) を滴下した。室温で 3.5 時間攪拌後、反応液を中和し、酢酸エチルと水で分液した。有機層を 3 回水洗した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 19/1) で精製して目的物 (1.81g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.38(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.13(3H, s), 4.16(2H, s), 4.33(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.29(1H, s), 7.40(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s).

#### 製造例 5 - 9

1- (2,4-ジクロロベンジル) -2- メチルインドリジン-7- カルボン酸

1- (2,4-ジクロロベンジル) -2- メチルインドリジン-7- カルボン酸エチルエステル (1.81g) から、製造例 4 - 7 と同様にして目的物 (1.63g) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.10(3H, s), 4.17(2H, s), 6.84-6.91(2H), 7.28(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(2H, s), 7.93(1H, s), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 6 - 1

(E) - 4 - メチル - 2 - (4 - フェニルフェニル) エテニルピリジン

4 - フェニルベンズアルデヒド (6.45g)、2,4-ルチジン (7.59g) および無水酢酸 (10ml) の混合物を浴温  $150^\circ\text{C}$  で 12 時間加熱後さらに 12 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 - 5/1) で精製して目的物 (4.35g) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.38(3H, s), 6.98(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.12-7.28(2H), 7.34(1H,

t, J=8Hz), 7.44(2H, t, J=8Hz), 7.56-7.71(7H), 8.47(1H, d, J=5Hz).

#### 製造例 6-2

(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸

(E)-4-メチル-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン (4.24 g)、二酸化セレン (2.08g) およびピリジン (43ml) の混合物を 24 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルム/メタノール/アンモニア水 (65:25:4) で抽出した。抽出液を減圧下に濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル中で粉砕して目的物 (3.81g) を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 7.32-7.53(4H), 7.63(1H, d, J=5Hz), 7.70-7.84(8H), 7.96(1H, s), 8.66(1H, d, J=5Hz).

#### 製造例 6-3

(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル

(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸 (3.60g) と濃硫酸/エタノール (9:1) の混合物を 2 時間加熱還流した後、氷冷下に中和した。反応混合物をジクロロメタンと水で分配し、水層を 1 回ジクロロメタンで抽出した。有機層を合して硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1) で精製して目的物 (3.14g) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.43(3H, t, J=6Hz), 4.45(2H, q, J=6Hz), 7.22-7.50(4H), 7.60-7.79(8H), 7.97(1H, s), 8.74(1H, d, J=5Hz).

#### 製造例 6-4

2-(4-フェニルフェニル)エチルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル

(E)-2-(4-フェニルフェニル)エテニルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル (1.84g)、10% パラジウム/活性炭 (184mg)、ジオキサン (18ml) およびエタノール (9.0ml) の混合物を水素 5 気圧雰囲気下に 40 °C で 5 時間攪拌した。この混合物にジオキサン (9.0ml) とエタノール (9.0ml) を加えて、水素 5

気圧雰囲気下に50℃で3時間攪拌した後、10%パラジウム/活性炭(184mg)を加えて、同条件下にさらに3時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、クロロホルム/メタノール(4:1)で洗浄した。濾液と洗液を合して、減圧下に濃縮乾固し、目的物の粗生成物(1.97g)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 3.12(2H, m), 3.22(2H, m), 4.40(2H, q, J=6Hz), 7.22-7.36(3H), 7.43(2H, t, J=8Hz), 7.52(2H, d, J=8Hz), 7.58(2H, d, J=8Hz), 7.67-7.72(2H), 8.72(1H, d, J=5Hz).

#### 製造例 6-5

2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)インドリジン-7-カルボン酸エチルエステル

2-(4-フェニルフェニル)エチルピリジン-4-カルボン酸エチルエステルの粗生成物(1.62g)とブロモアセトン(803mg)をアセトン(32ml)に溶解して24時間加熱還流した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をエタノール(16ml)に溶かし、炭酸水素ナトリウムを加え、12時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水洗し有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=19/1)で精製して目的物(383mg)を黄緑色固体として得、未反応の出発物質2-(4-フェニルフェニル)エチルピリジン-4-カルボン酸エチルエステル(1.04g)を回収した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>): 1.38(3H, t, J=6Hz), 2.21(3H, s), 4.19(2H, s), 4.35(2H, q, J=6Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.36(4H), 7.40(2H, t, J=8Hz), 7.48(2H, d, J=8Hz), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, s).

#### 製造例 6-6

2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)インドリジン-7-カルボン酸

2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)インドリジン-7-カルボン酸エチルエステル(710mg)から、製造例4-7と同様にして、目的物(612mg)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 2.20(3H, s), 4.16(2H, s), 6.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52-7.64(5H), 8.06(1H, s), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 7-1

6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)キノリン  
キノリン-6-カルボン酸(4.00 g)と塩化チオニル(10.1 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣にジクロロメタン(60 ml)とトリエチルアミン(16 ml)を加えた後、氷浴下攪拌しながら2-アミノ-2-メチルプロパノール(4.12 g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて有機層を分離し、水層をジクロロメタンで二回抽出した。有機層を合して、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮乾固して薄褐色固体(5.55 g)を得た。これに窒素氷水冷下、攪拌しながら塩化チオニル(16.8 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下に濃縮乾固した後、水、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、酢酸エチルで三回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)で精製して目的物(3.26g)を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.43(6H, s), 4.20(2H, s), 7.45(1H, dd,  $J=4\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.43(1H, s), 8.97(1H, m).

#### 製造例 7-2

1-エトキシカルボニル-6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-2-ジメトキシホスホリル-1, 2-ジヒドロキノリン  
6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)キノリン(543 mg)とクロロギ酸エチル(0.275 ml)の混合物を室温で3時間攪拌した後、氷水冷下ホスホン酸トリメチル(0.340 ml)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下にし、濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製し

て目的物 (974 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.33(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.39(6H, s), 3.52(3H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.64(3H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 4.12(2H, s), 4.26-4.38(2H, br), 5.61-5.75(1H, br), 6.06-6.14(1H, m), 6.62(1H, m), 7.68(1H, s), 7.78(1H, dd,  $J=4\text{ Hz, }8\text{ Hz}$ ).

### 製造例 7-3

1-エトキシカルボニル-6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-2-ジメトキシホスホリル-4-(4-フェニルベンジル)-1, 2-ジヒドロキノリン

1-エトキシカルボニル-6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-2-ジメトキシホスホリル-1, 2-ジヒドロキノリン (934 mg) を THF(10 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトン冷却下に 1.6 M  $n$ -ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.8 ml) を加えて同温で 1 時間攪拌した。ドライアイス-アセトン冷却下に 4-(ヨードメチル) ビフェニル (740 mg, 2.52 mmol) を加え、 $-20^\circ\text{C}$  で 1 時間、 $0^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、水を加えて室温で 0.5 時間攪拌した。酢酸エチルで三回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール = 20/1) により精製して目的物 (738 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.32(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38(6H, s), 3.49(3H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.61(3H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 3.99(2H, br), 4.10(2H, m), 4.30(2H, m), 5.54-5.74(2H, br), 7.29-7.60(10H, m), 7.84(1H, m), 7.91(1H, s).

MS ( $m/z$ ) 575.

### 製造例 7-4

6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-4-(4-フェニルベンジル) キノリン

1-エトキシカルボニル-6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサ

ゾール-2-イル)-2-ジメトキシホスホリル-4-(4-フェニルベンジル)-1, 2-ジヒドロキノリン (738 mg)、エタノール(20 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下に濃縮して水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合して、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) により精製して目的物 (140 mg) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.42(6H, s), 4.18(2H, s), 4.54(2H, s), 7.18(1H, br), 7.27-7.46(5H, m), 7.52-7.60(4H, m), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.73(1H, br), 8.83(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

#### 製造例 7-5

4-(4-フェニルベンジル)キノリン-6-カルボン酸

6-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチルオキサゾール-2-イル)-4-(4-フェニルベンジル)キノリン (132 mg)、エタノール(1 ml) および 3 N 塩酸 (3 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した後、6 N 塩酸 (3 ml) を追加し、さらに 4 時間還流した。水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで 1 回洗浄した。水相を 1 N 塩酸で pH 4 とし、生じた沈殿を濾取、水洗して目的物 (87 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 4.61(2H, s), 7.30-7.50(6H, m), 7.57-7.68(4H, m), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.83(1H, s), 8.94(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 8-1

2, 3-ジアミノ-6-クロロピリジン

後記する製造例 9-2 と同様にして、2-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン(10.2 g) から目的物 (8.3g) を赤褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 4.77(2H, br s), 5.79(2H, br s), 6.34(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.69(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  142(M-1)

## 製造例 8 - 2

5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

後記する製造例 9 - 3 と同様にして、2, 3-ジアミノ-6-クロロピリジン (8.1g) から目的物 (6.64g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.52(3H, s), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  166(M-1)

mp 254-255 °C

## 製造例 8 - 3

5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

後記する製造例 9 - 1 と同様にして、5-クロロ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (6.54g) から目的物 (7.54g) を淡紫色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.51(3H, s), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  210(M-1)

mp 239-241 °C

## 製造例 8 - 4

2-メチルイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (1.92 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (48 ml) 溶液に、シアン化銅 (I) (2.04 g) を加え 150 °C で 9 時間攪拌する。溶媒を減圧下留去し、残渣に水 (45 ml) とエチレンジアミン (2.7 g) を加え、70 °C で 15 分間加熱する。溶液を減圧下濃縮し、シリカゲルの短いカラムを通して精製すると目的物 (927 mg) が茶色粉末として得られる。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 1.0 / 1) により精製するとより純粋なものが得られる。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.58(3H, s), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  157(M-H) $^-$

## 製造例 9 - 1

## 2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

2-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン (1.0g) に室温下 30% 臭化水素酢酸溶液 (10ml) を加え 100℃ に加熱した。24 時間後、さらに 30% 臭化水素酢酸溶液 (5ml) を添加した。48 時間後反応液を冷却し濃縮した。残渣を 28% アンモニア水で中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物 (1.14g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS (ESI) :  $m/z$  217 (M-1)

## 製造例 9-2

## 2, 3-ジアミノ-6-ブロモピリジン

2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (21.8 g) のエタノール (220 ml) - 水 (22 ml) 懸濁液に室温で鉄粉 (39.0 g) を加える。濃塩酸 (0.8 ml) を加え、攪拌しながらゆっくり加熱すると反応が始まる。2 時間加熱還流した後熱いまま不溶物を濾過して除く。溶媒を減圧下留去し、残った固体に水 (200 ml) と活性炭を加え加熱する。熱いまま不溶物を濾過し、濾液から水を減圧下留去すると目的物 (9.00 g) が緑かっ色粉末として得られる。上の操作で残った固体に、エタノール (100 ml) - 水 (100 ml) を加え、加熱して溶かし不溶物を濾過する。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製するとさらに目的物 (8.25 g) が黒色粉末として得られる。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 4.78 (2H, br s), 5.80 (2H, br s), 6.47 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass (ESI) :  $m/e$  188, 190 (M+H) $^+$

## 製造例 9-3

## 5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

2, 3-ジアミノ-6-ブロモピリジン (8.16 g)、オルト酢酸トリエチル (12.0 ml) を酢酸 (41 ml) 中で混合し、29 時間加熱還流する。放冷し減圧下溶媒を留



去すると粗生成物(10 g)が得られる。これを十分な量のジクロロメタンに溶解し、無水炭酸カリウムと活性炭を加え室温で攪拌する。不溶物を濾過し、溶媒を留去して目的物(7.59 g)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.51(3H, s), 7.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  212, 214 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 10-1

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリルおよび1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

後記する製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(200mg)から2種の異性体、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(138mg)および1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(67mg)をそれぞれ淡褐色結晶として得た。

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.48(1H, br s), 7.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  317( $M+1$ ), mp 180-182 °C

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.67(3H, br s), 5.42(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49-7.60(3H, m).

MASS(ESI) :  $m/z$  317( $M+1$ )

#### 製造例 10-2

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(113mg)のエタノール(0.6ml)懸濁液に30%水酸化ナトリウム水溶液(0.3ml)を加え12時間加熱還流した。12時間後さらに30%水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を冷却し、6N塩酸でpH1として1時間攪拌後、飽和重曹水でpH4とした。析出結晶を濾取し、目的物(144mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, br s), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  334(M-1)

mp  $>260^\circ\text{C}$

#### 製造例 11-1

##### 2-クロロ-4-フェニルベンジルアルコール

リチウムクロライド(482mg)の無水1, 4-ジオキサン(12ml)懸濁液に窒素気流下、4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(1.05g)、フェニルトリブチルチン(1.74g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(110mg)を加え加熱還流した。5時間後反応液を冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル, 50ml)に付しヘキサン-酢酸エチル=2-1で溶出後ヘキサンで洗浄して目的物(220mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m).

mp  $69-70^\circ\text{C}$

#### 製造例 11-2

##### 2-クロロ-4-フェニルベンジルアルコール

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16mg)のトルエン(1ml)懸濁液に室温下4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール(100mg)を加え攪拌した。10分後、反応液にフェニルほう酸(83mg)のエタノール(0.1ml

）溶液および 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（0.9ml）を加え加熱還流した。1 時間後反応液を冷却し、酢酸エチルを加えセライト濾過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、40ml）に付し、ヘキサン-酢酸エチル = 3 - 1 で溶出し粗結晶を得た。これをヘキサンで洗浄して目的物（76mg）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.72(2H, s), 7.32-7.61(8H, m).

mp 69-70°C

#### 製造例 1 1 - 3

2-クロロ-1-メタンスルホニルオキシメチル-4-フェニルベンゼン

後記する製造例 1 4 - 1 と同様にして、2-クロロ-4-フェニルベンジルアルコール（305mg）から目的物（422mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.05(3H, s), 5.39(2H, s), 7.34-7.60(7H, m), 7.66(1H, br s).

#### 製造例 1 1 - 4

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリルおよび 1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

後記する製造例 1 4 - 2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル（200mg）から、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル（163mg）を淡黄色結晶として、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル（113mg）を淡黄色アモルファスとして得た。

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5

.64(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 7.31-7.56(6H, m), 7.62-7.70(2H, m), 8.10(1H, br d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 359(M+1), mp 202-205 °C

1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル: <sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 2.70(3H, br s), 5.52(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.31-7.60(8H, m), 7.70(1H, br d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 359(M+1)

#### 製造例 11-5

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 10-2 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル (159mg) から目的物 (168mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.55(3H, m), 7.65(2H, br d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 376(M-1)

mp 238-243 °C

#### 製造例 12-1

3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリルおよび1-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

後記する製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル (200mg) から3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-

5-カルボニトリル (139mg) を淡褐色結晶として、1-(1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル (96mg) を淡褐色アモルファスとして得た。

3-(1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.58(3H, s), 5.85(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, br t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62-7.71(3H, m), 7.81(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.39(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ). MASS(ESI):  $m/z$  377(M+1)

mp 215-218 °C

1-(1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.70(3H, s), 5.69(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49-7.74(5H, m), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  377(M+1)

#### 製造例 12-2

3-(1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 10-2 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イル) メチル-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボニトリル (138mg) から目的物 (235mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.40(3H, s), 5.80(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61(1H, br t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, br t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.30(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  394(M-1)

mp >250 °C

#### 製造例 13-1

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピ

リジン-5-カルボニトリルおよび2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

後記する製造例14-2と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(200mg)から2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(140mg)を淡褐色結晶として、2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(113mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 7.22-7.59(9H, m), 7.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  325( $M+1$ )

mp 225-226 °C

2-メチル-1-(4-フェニルベンジル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.72(3H, br s), 5.41(2H, s), 7.10(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32-7.68(9H, m).

MASS(ESI):  $m/z$  325( $M+1$ )

製造例13-2

2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(135mg)から目的物(133mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.58(3H, s), 5.61(2H, s), 7.30(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40-7.49(2H, m), 7.59-7.68(4H, m), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  342( $M-1$ )

mp >250 °C

#### 製造例 14-1

4-ブロモ-2-クロロ-1-メタンスルホニルオキシメチルベンゼン

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (3.56g)、無水トリエチルアミン (3ml) の無水ジクロロメタン (36ml) 溶液に窒素気流、氷冷下メタンスルホニルクロライド (1.4ml) を滴下した。そのまま1時間攪拌後反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し目的物 (4.77g) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 3.03(3H, s), 5.29(2H, s), 7.37(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, d, J=1Hz).

MASS(ESI) : m/z 298(M-1)

#### 製造例 14-2

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリルおよび1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル

2-メチルイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル (200 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 懸濁液に氷冷下水素化ナトリウム (70% 鉱油中、55 mg) を加え、30分間攪拌する。この反応混合物に4-ブロモ-2-クロロベンジル メタンスルホナート (450 mg) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで3回抽出する。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル = 5/1) により2種の異性体 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル (R<sub>f</sub> 0.4, 233 mg) および 1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボニトリル (R<sub>f</sub> 0.1, 163 mg) を白色あるいは淡黄

色粉末として分離することができる。

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.58(3H, s), 5.52(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ),

7.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI):  $m/e$  359, 361 ( $\text{M-H}^-$ )

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニトリル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.67(3H, s), 5.39(2H, s), 6.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.53(2H, s), 7.65(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

Mass(ESI):  $m/e$  359, 361 ( $\text{M-H}^-$ )

#### 製造例 14-3

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(226 mg)に6N塩酸(2.5 ml)を加え、1.5時間加熱還流する。反応混合物を氷冷し、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH 5に調整し、沈殿を濾取する。これを減圧乾燥し、目的物(226 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.51(3H, s), 5.58(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI):  $m/e$  378, 380 ( $\text{M-H}^-$ )

#### 製造例 15-1

5-ブロモ-3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンおよび5-ブロモ-1-(2-ブロモ-4-クロ



ロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン -

製造例 1 4 - 2 と同様にして、5 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (2.12 g) より 5 - ブロモ - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (2.30 g) と 5 - ブロモ - 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (1.32 g) を白色粉末として得た。

5 - ブロモ - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.51(3H, s), 5.49(2H, s), 6.48 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : m/e 414, 416, 418 (1:2:1,  $\text{M}+\text{H}^+$ )

5 - ブロモ - 1 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5.34(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.29(2H, s), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : m/e 414, 416, 418 (1:2:1,  $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 製造例 1 5 - 2

3 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボニトリル

製造例 8 - 4 と同様にして、5 - ブロモ - 3 - ( 2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (2.07 g) より目的物 (268 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.59(3H, s), 5.04(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.17(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : m/e 361, 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 製造例 1 5 - 3

3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 14-3 と同様にして、3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボニトリル(253 mg)より目的物(214 mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.54(3H, s), 5.56(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : m/e 378, 380 (M-H) $^-$

#### 製造例 16-1

2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

6-メチル-3-ピリジンカルボン酸メチルエステル(9.83 g)とブロモアセトン(11.8 g)をアセトン(98 ml)中で混合し、20時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去し、残渣をメタノール(98 ml)に溶解する。炭酸水素ナトリウム(16.4 g)を加え24時間加熱還流する。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え沈殿を濾取する。これをヘキサン-酢酸エチルで再結晶し、目的物(5.94g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.31(3H, s), 3.89(3H, s), 6.29(1H, s), 7.06-7.29(3H, m), 8.63(1H, s)

Mass(ESI) : m/e 190(M+H) $^+$

#### 製造例 16-2

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

無水塩化アルミニウム(3.18 g)のジクロロメタン(19 ml)懸濁液に氷冷下2,4-ジクロロベンゾイルクロリド(2.93 g)を加え、10分間攪拌する。この溶液に2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル(1.89 g)を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を氷水中にゆっくり注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出

する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し目的物(2.39 g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.85(3H, s), 3.95(3H, s), 6.39(1H, s), 7.25(1H, s), 7.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41-7.52(2H, m), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/e$  362(M-H) $^-$

#### 製造例 16-3

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル(2.34 g)のテトラヒドロフラン(47 ml)溶液に氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯体(10.0 M, 6.5 ml)を滴下し室温で4時間攪拌する。この反応液に氷冷下1N塩酸(6.5 ml)を注意深く滴下し室温で30分間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し生成物を酢酸エチルで3回抽出する。有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し目的物(490.4 mg)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.27(3H, s), 3.83(3H, s), 4.28(2H, s), 6.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24(1H, s), 7.30(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.29(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/e$  348(M+H) $^+$

#### 製造例 16-4

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸メチルエステル(460mg)から目的物(487mg)を黄

色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.24(3H, s), 4.38(2H, s), 6.46(1H, s), 6.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, dd,  $J=8$  and  $3\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.33(1H, s)

#### 製造例 17-1

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (300mg) から目的物 (210mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.36(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.42(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.73(3H, s), 2.79(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.45(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.95(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/e$  394(M+1)

mp : 143-144°C

#### 製造例 17-2

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ  
[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (200mg) から目的物 (181mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, br s), 8.05(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/e$  362(M-1)

mp : 214-216°C

#### 製造例 18-1

2-エチル-7-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (292mg) から目的物 (294mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.36(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.45(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.73(3H, s), 2.78(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.48(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 7.19-7.29(2H, m), 7.30-7.45(3H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.95(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/e$  400(M+1)

mp : 153-154°C

製造例 18-2

2-エチル-7-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-エチル-7-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル (287mg) から目的物 (249mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 1.28(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.63(3H, s), 2.90(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 7.24(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.48(3H, m), 7.59-7.68(4H, m), 7.78(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/e$  370(M-1)

mp 171-174°C

製造例 19-1

3-(4-ブromo-2-クロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-1 と同様にして、2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル (191mg) から目的物 (297mg) を淡緑色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.43(3H, s), 3.92(3H, s), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56(1H,

d, J=8Hz), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.49(1H, s)

#### 製造例 19-2

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-2 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンゾイル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(280mg) から目的物(271mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.47(3H, s), 3.90(3H, s), 4.20(2H, s), 6.55(1H, d, J=8 Hz), 7.14(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.58(1H, d, J=3Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, s)

#### 製造例 19-3

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸

、製造例 4-7 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(255mg) から目的物(237mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 4.22(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.39(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.77(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, s), 8.03(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 20-1

3-(2,4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(341mg) を淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.47(3H, s), 3.92(3H, s), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=4Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.51(1H, s)

## 製造例 20-2

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1-2 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(318 mg) から目的物(307mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.50(1H, dd,  $J=2, 7$ Hz), 7.84(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.96(1H, dd,  $J=2, 8$ Hz), 8.10(1H, s)

## 製造例 20-3

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(290mg) から目的物(241mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.84(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.89(1H, d,  $J=7$ Hz), 8.03(1H, d,  $J=7$ Hz), 8.04(1H, s)

## 製造例 21-1

3-((3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(389mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.56(3H, s), 3.87(3H, s), 7.48-7.63(2H, m), 7.82-8.05(4H, m), 8.37(1H, s)

## 製造例 21-2

3-((3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル

後記する製造例 3 5 - 5 と同様にして、3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) カルボニル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 380mg ) から目的物 ( 297mg ) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.70(3H, s), 3.91(3H, s), 6.72(1H, s), 7.32-7.43(2H, m), 7.72-7.77(3H, m), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.84(1H, s)

#### 製造例 2 1 - 3

3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

後記する製造例 3 5 - 6 と同様にして、3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ヒドロキシメチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 280mg ) から目的物 ( 266mg ) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 3.92(3H, s), 2.47(2H, s), 7.30(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.78-7.82(2H, m), 7.94(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.41(1H, s)

#### 製造例 2 1 - 4

3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 250mg ) から目的物 ( 243mg ) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.64(3H, s), 4.57(2H, s), 7.39(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.30(1H, s)

#### 製造例 2 2 - 1

3 - ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) カルボニル - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル



製造例 1 6 - 2 と同様にして、2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル (200mg) から目的物 (358mg) を淡緑色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.30(3H, s), 3.83(3H, s), 7.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62-7.72(2H, m), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90-8.03(3H, m), 8.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.73(1H, s)

#### 製造例 2 2 - 2

3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イル) メチル - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 - 2 と同様にして、3 - (1 - ブロモナフト - 2 - イル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル (342mg) から目的物 (331mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.49(3H, s), 3.85(3H, s), 4.52(2H, s), 6.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.63(2H, m), 7.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s), 8.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 2 2 - 3

3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イル) メチル - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イル) メチル - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル (315mg) から目的物 (284mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.57(3H, s), 4.53(2H, s), 6.94(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.70(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, s), 8.30(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 2 3 - 1

4, 5 - ジブromo - 2 - メチル - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル) イミダゾール

4, 5-ジブロモ-2-メチルイミダゾール(4.91g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(901mg)を氷冷下で徐々に加えた。室温で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(3.75g)を氷冷下で徐々に滴下し、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣に酢酸エチルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物(7.6g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.00(9H, s), 0.92(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.47(3H, s), 3.55(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.24(2H, s)

#### 製造例 23-2

4-ブロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキサアルデヒド

4, 5-ジブロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール(29.2g)をテトラヒドロフラン(250ml)に溶解し、1.63N n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(58.1ml)を $-55^\circ\text{C}$ から $-60^\circ\text{C}$ で20分かけて滴下した。 $-60^\circ\text{C}$ で30分攪拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド(58g)を $-55^\circ\text{C}$ から $-60^\circ\text{C}$ で徐々に滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、目的物(18.5g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.00(9H, s), 0.91(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 3.58(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.70(2H, s), 9.71(1H, s)

#### 製造例 23-3

2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2. 6.8 Mナトリウムエチラートをエタノール(50ml)に溶解し、チオグリコール酸エチルのエタノール溶液(25ml)を添加した。これに4-ブロモ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)イミダゾール-5-カルボキサアルデヒド(3.16g)のエタノール溶液(150ml)を添加し、80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、水を添加し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製した。精製物にヘキサンを添加して結晶を濾取し、目的物(765mg)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.00(9H, s), 0.94(2H, t, 8Hz), 1.43(3H, t, 8Hz), 2.15(3H, s), 3.56(2H, t, 8Hz), 4.40(2H, q, 8Hz), 5.42(2H, s), 7.64(1H, s)

#### 製造例 23-4

2-メチルチエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-1H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(745mg)をエタノール(10ml)に溶解し、6N塩酸(10ml)を添加して、1時間加熱還流した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を弱アルカリ性になるまで添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、目的物(370mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.39(3H, t, 7Hz), 2.56(3H, s), 4.36(2H, q, 7Hz), 7.62(1H, s)

#### 製造例 23-5

1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ[2,3-d]イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチルチエノ [2, 3] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(350mg) から、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(340mg) と 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(168mg) を双方とも白色結晶として得た。それぞれの構造はNOE で決定した。

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.36(3H, t, 7Hz), 2.54(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.29(2H, s), 6.62(1H, d, 8Hz), 7.17(1H, dd, 2, 8Hz), 7.38(1H, s), 7.47(1H, d, 2Hz)

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.36(3H, t, 8Hz), 2.60(3H, s), 4.32(2H, q, 8Hz), 5.23(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.29(1H, dd, 2, 8Hz), 7.47(1H, d, 2Hz), 7.80(1H, d, 2Hz)

#### 製造例 23-6

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(170mg) から目的物(151mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.48(3H, s), 5.48(2H, s), 6.97(1H, d, 8Hz), 7.44(1H, dd, 2, 8Hz), 7.50(1H, s), 7.73(1H, d, 2Hz)

#### 製造例 23-7

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ [2, 3-d] イミダゾール-5-カルボン酸エチルエステル(1

30mg) から目的物(112mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$  : 2.57(3H, s), 5.40(2H, s), 7.50(1H, d, 8Hz), 7.56(1H, dd, 2, 8Hz), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, 2Hz)

#### 製造例 24-1

##### 6-アミノ-5-ニトロニコチン酸エチルエステル

製造例 4-5 と同様にして、6-アミノ-5-ニトロニコチン酸 (18.2g) から目的物 (9.2g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.41(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.40(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.95(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 9.01(1H, s).

MASS(ESI) :  $m/z$  210(M-1)

#### 製造例 24-2

##### 5, 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル

6-アミノ-5-ニトロ-5-ニコチン酸エチルエステル (500mg)、塩化アンモニウム (50mg) の水 (0.5ml)、エタノール (4.5ml) 懸濁液に50℃で還元鉄 (496mg) を加えその後加熱還流した。3 時間後さらに還元鉄を200mg 添加し3 時間加熱還流した。反応液を冷却しセライト濾過し、クロロホルムで洗浄した。濾液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物 (307mg) を赤褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.38(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  182(M+1)

#### 製造例 24-3

##### 6-アミノ-5-(1-アザ-2-(2, 4-ジクロロフェニル)ビニル)ニコチン酸エチルエステル

5, 6-ジアミノニコチン酸エチルエステル (3.17g)、ベンズアルデヒド (4g)、モレキュラーシーブス 4 Å (15g) のテトラヒドロフラン (60ml) 混合物を

2 日間加熱還流した。反応液を濾過し残渣を濃縮し酢酸エチルより結晶化して目的物 (2.89g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.38(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.30(2H, br s), 4.32(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.70(2H, br s), 7.49(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  182(M+1)

#### 製造例 2 4 - 4

6-アミノ-5-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ニコチン酸エチルエステル

6-アミノ-5-(1-アザ-2-(2, 4-ジクロロフェニル)ビニル)ニコチン酸エチルエステル (2.88g) のエタノール (30ml) 懸濁液に、室温下水素化ホウ素ナトリウム (644mg) を加えて攪拌した。3 時間後、反応液に水を加え  $\text{CHCl}_3$  で抽出した。有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣を酢酸エチルで結晶化して目的物 (1.68g) を黄色結晶として得た。母液を濃縮しイソプロピルエーテルで結晶化してさらに目的物 (594mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.37(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.49(1H, br t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.32(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.40(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.69(2H, br s), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, br s), 7.45(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  340(M+1)

#### 製造例 2 4 - 5

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-カルボン酸エチルエステル

6-アミノ-5-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ニコチン酸エチルエステル (300mg)、酢酸 (132mg) のポリリン酸 (6g) 懸濁液を  $100^\circ\text{C}$  に加熱した。2 時間後反応液を冷却し氷 (5g) を加えた。飽和重曹水で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して目的物 (288mg) を淡褐色結

晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.64(3H, s), 4.41(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.41(2H, s), 6.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.50(1H, s), 8.12(1H, br s), 9.20(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  364(M+1)

#### 製造例 2 4 - 6

1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (337mg) から目的物 (309mg) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.57(3H, s), 5.68(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.91(1H, s).

MASS(ESI) :  $m/z$  334(M-1)

#### 製造例 2 5 - 1

エチル - 2 - クロロ - 3 - ピリジルカルバメート

3 - アミノ - 2 - クロロピリジン (10g) の 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (156ml) および 1, 4 - ジオキサン (100ml) 混合溶液に氷冷下 10~20°C でクロロ炭酸エチル (9ml) を滴下した。10 分後室温で攪拌した。2 時間後さらにクロロ炭酸エチル (4ml) を添加した。4 時間、5 時間、6 時間後それぞれクロロ炭酸エチル (4ml) および水酸化ナトリウム水溶液 (40ml) を添加した。一晩放置後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 400ml) に付しヘキサン - 酢酸エチル = 5 - 1 で溶出し目的物 (14.8g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.34(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.11(1H, br s), 7.25(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) : m/z 199(M-1)

製造例 25-2

エチル-2-(1-プロピン-1-イル)-3-ピリジルカルバメート

塩化リチウム (7g) の 1, 4-ジオキサン (135ml) 懸濁液にエチル-2-クロロ-3-ピリジルカルバメート (13.5g)、トリブチル (1-プロピン-1-イル) スズ (22g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.56g) を加え加熱還流した。1時間30分後反応液を冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル400ml) に付しヘキサン-酢酸エチル-2-1で溶出し、目的物 (10.9g) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.36(3H, t, J=7Hz), 2.19(3H, s), 4.25(2H, q, J=7Hz), 7.20(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.33(1H, br s), 8.20(1H, d, J=5Hz), 8.45(1H, br d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 205(M+1)

mp 90-91°C

製造例 25-3

2-メチルピロロ [3, 2-b] ピリジン

エチル-2-(1-プロピン-1-イル)-3-ピリジルカルバメート (10.9g) のエタノール溶液に21% ナトリウムエチラートエタノール溶液 (50ml) を加え加熱還流した。1時間30分後反応液を冷却し水を加えジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濃縮し残渣を酢酸エチルで結晶化して目的物 (6.5g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.41(3H, s), 6.23(1H, s), 6.97(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, br d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 133(M+1)

mp 193-195°C



## 製造例 25-4

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン

製造例 16-2 と同様にして、2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン (500mg) から目的物 (1.23g) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.75(3H, s), 7.07(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s), 7.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  303(M-1)

## 製造例 25-5

3-((2, 4-ジクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン

後記する製造例 35-5 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン (1.11g) から目的物 (850mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.28(3H, s), 5.69(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.30(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.98(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.41-7.48(2H, m), 7.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.20(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  307(M+1)

mp 195-197°C

## 製造例 25-6

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン

後記する製造例 35-6 と同様にして、3-((2, 4-ジクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン (840mg) から目的物 (580mg) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.39(3H, s), 4.18(2H, s), 6.98(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.21-7.33(2H, m), 7.62(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.06(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.38(1H, d,  $J$

=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 291(M+1)

mp 228-229°C

#### 製造例 25-7

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン  
-1-カルボン酸エチルエステル

製造例 14-2と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン(528mg)から目的物(405mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.58(3H, s), 4.21(2H, s), 4.52(2H, q, J=7Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.19(1H, dd, J=8, 5Hz), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 8.49(1H, d, J=5Hz).

MASS(ESI) : m/z 363(M+1)

mp 92-93°C

#### 製造例 25-8

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン  
-1-カルボン酸エチルエステル N-オキシド

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル(400mg)のクロロホルム(6ml)溶液に、室温下でm-クロロ過安息香酸(462mg)を加え、一晚攪拌した。反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、40ml)に付し、酢酸エチルで溶出後酢酸エチル-メタノール=10-1で溶出後エーテルから結晶化し、目的物(417mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.50(3H, t, J=7Hz), 2.51(3H, s), 4.53(2H, q, J=7Hz), 4.61(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.01-7.11(2H, m), 7.39(1H, s), 8.00-8.09(2H, m).

MASS(ESI) : m/z 379(M+1)

mp 126-127°C

製造例 25-9

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-シアノ-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル N-オキシド(414mg)の無水トリエチルアミン(4ml)懸濁液に窒素気流、室温下、トリメチルシリルシアニド(704mg)を加え一夜加熱還流した。反応液を冷却し飽和重曹水を加えた。酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル、80ml)に付しヘキサン-酢酸エチル=5-1で溶出後、イソプロピルエーテルから結晶化し、目的物(204mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.51(3H, t, J=7Hz), 2.62(3H, s), 4.21(2H, s), 4.55(2H, q, J=7Hz), 7.05-7.15(2H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 8.31(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI): m/z 388(M+1)

mp 112-113°C

製造例 25-10

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-シアノ-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸エチルエステル(180mg)の酢酸(1ml)および濃塩酸(1ml)溶液を加熱還流した。一晩反応後、濃塩酸(1ml)を加え10時間加熱還流した。反応液を冷却し30%水酸化ナトリウム水溶液でpH7として2時間攪拌後結晶を濾取し、目的物(135mg)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.37(3H, s), 4.19(2H, s), 7.05(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, d, J=1Hz), 7.85(2H, s).

MASS(ESI): m/z 333(M-1)

mp 235-236°C

製造例 26-1

5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンおよび5-ブロモ-1-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

製造例14-2と同様にして、5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(305mg)から5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(200mg)を淡黄色結晶として、5-ブロモ-1-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(138mg)を淡褐色油状物として得た。

5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.69(3H, s), 3.86(3H, s), 5.41(2H, s), 6.85-6.95(3H, m), 7.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  368(M+1)

mp 149-150 °C

5-ブロモ-1-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.67(3H, s), 3.81(3H, s), 5.25(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.84-6.91(2H, m), 7.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  368(M+1)

製造例 26-2

3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

オートクレーブ中に5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(200mg)の無水メタノ

ール (1.8ml) および無水N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に無水トリエチルアミン (129mg)、酢酸パラジウム (35mg)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (72mg) を加えた。一酸化炭素で4回置換した後、10気圧、85℃で攪拌した。18時間後、反応液を冷却し水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、40ml) に付しジクロロメタン-メタノール=50-1で溶出後、エタノールで結晶化し、目的物 (148mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.70(3H, s), 3.86(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.81-6.90(2H, m), 6.98(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  346(M+1), mp 166-168 °C

#### 製造例 26-3

3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-クロロ-2-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (144mg) から目的物 (105mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.52(3H, s), 3.90(3H, s), 5.44(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.89(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  330(M-1)

mp 243-246 °C

#### 製造例 27-1

5-ブromo-3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンおよび5-ブromo-1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン

製造例 14-2 と同様にして、5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (305mg) から 5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンおよび 5-ブロモ-1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンの混合物 (399mg) を淡褐色固体として得た。異性体は分離せずに次の反応に用いた。

#### 製造例 27-2

3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-ブロモ-3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンおよび 5-ブロモ-1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンの混合物 (390mg) から 3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (148mg) を無色結晶として、1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (87mg) を褐色粉末として得た。

3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.41(3H, s), 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.53(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, br s), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).  
MASS(ESI):  $m/z$  330( $M+1$ ), mp 175-176 °C

1-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.38(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.30(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05(1

H, br d, J=8Hz), 7.26(1H, br s), 7.48(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 330(M+1)

#### 製造例 27-3

3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(163mg)から目的物(144mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 2.45(3H, s), 2.49(3H, s), 5.51(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, br d, J=8Hz), 7.37(1H, br s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 314(M-1)

mp 219-212 °C

#### 製造例 28-1

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンおよび5-ブロモ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

製造例 14-2と同様にして、5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(800mg)から5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(883mg)を無色結晶として、5-ブロモ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(681mg)を淡黄色結晶として得た。

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.64(1H, br d, J=8Hz), 7.30-7.47(5H, m), 7.49-7.54(2H, m), 7.66(1H, br s), 7.85(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 414(M+1), mp 150–155 °C

5-ブロモ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.67(3H, s), 5.44(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.24–7.55(8H, m), 7.69(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 414(M+1), mp 181–185 °C

#### 製造例 28-2

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(822mg)から目的物(504mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.60(3H, s), 4.00(3H, s), 5.73(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.30–7.54(6H, m), 7.67(1H, br s), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 392(M+1)

mp 200–201 °C

#### 製造例 28-3

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(500mg)から目的物(403mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.55(3H, s), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.33–7.55(3H, m), 7.65(2H, br d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 376(M-1)

mp 238–243 °C



## 製造例 29-1

## 5-ブロモアニスアルデヒド

5-ブロモサリチルアルデヒド (25g, 124mmol) をアセトン (300ml) に溶解し、無水炭酸カリウム (17.2g, 124mmol) を加え加熱し、穏やかに還流させながら硫酸ジメチル (15.7g, 124mmol) を45分間で滴下した。滴下終了後1時間還流を続け、次いで放冷後アセトンを減圧留去した。残渣にトルエンと水とを加え、トルエン層を分離し、水層から更にトルエンで抽出した。有機層を合せて水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮して、目的物 (27.3g、定量的) を無色結晶として得た。

## 製造例 29-2

## (5-ブロモ-2-メトキシフェニル) アセトン

5-ブロモアニスアルデヒド (19.4g, 90mmol)、トルエン (25ml)、ニトロエタン (8.1g, 108mmol)、ブチルアミン (2.0g, 27mmol) の混合物をジーン・スターク蒸留管で反応により生成する水を除きながら激しく加熱還流した。途中、*n*-ブチルアミン (4.5ml)、ニトロエタン (4ml) を数回に分けて追加しながら、6時間反応を行なった。次いで反応液を冷却した後、トルエン、3N塩酸を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して3-(2-ニトロプロペン-1-イル)-4-メトキシブロモベンゼンを含む褐色の油状物を得た。この油状物をトルエン (30ml) に溶かし、塩化鉄 (III) 6水和物 (1.0g) の水溶液 (30ml) を加え、次いで鉄粉 (15.1g, 270mmol) を加え、75℃に加熱し、ここに激しく攪拌しながら濃塩酸 (37.5ml, 450mmol) を2時間かけて滴下した。滴下終了後1時間75℃で更に攪拌した。放冷後、不溶物を濾去して濾液を分液し、更に水層をトルエンで抽出した。有機層を合せて3N塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で分離精製し目的物 (6.9g, 33%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.36(1H, dd,  $J=2.4$  and  $8.7\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 3.78(3H, s), 3.63(2H, s), 2.15(3H, s).

#### 製造例 29-3

##### 5-ブロモ-2-メチルベンゾ [b] フラン

(5-ブロモ-2-メトキシフェニル) アセトン (6.6g, 28.6mmol) を塩化メチレン (50ml) に溶かし、 $-70^\circ\text{C}$  に冷却し、ここに 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (28.6ml, 28.6mmol) を 15 分間で滴下した。滴下終了後室温に昇温し、1.5 時間攪拌した。次いで反応液を氷冷して水 (50ml) を加え、不溶物を濾去した後、濾液を分液し、水層から更に塩化メチレンで抽出した。有機層を合せて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) で分離精製し、目的物 (3.45g, 57%) を無色液体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.58(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, dd,  $J=1.8$  and  $8.6\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.31(1H, d,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 2.45(3H, s).

#### 製造例 29-4

##### 5-カルボキシ-2-メチルベンゾ [b] フラン

マグネシウム (2.34g, 97mmol) をジエチルエーテルに懸濁し、ここに 5-ブロモ-2-メチルベンゾ [b] フラン (3.4g, 16.1mmol)、よう化メチル (6.86g, 48.3mmol) の混合物のジエチルエーテル (50ml) 溶液を穏やかな還流が持続するように滴下した。滴下には約 50 分を要した。滴下終了後 30 分間加熱還流し、次いでドライアイス-アセトン浴で冷却した。この反応液を砕いたドライアイスを入れたジエチルエーテル中に攪拌しながら徐々に加えた。反応液に 2 N 塩酸を加え、攪拌後、分液した有機層を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) で抽出した。水層を濃塩酸で酸性にし、析出した結晶をジエチルエーテルに溶かした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去した後濾液を減圧濃縮して目的物 (1.9g, 67%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 8.28(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.01(1H, dd,  $J=1.7$  and

8.5Hz), 7.45(1H, d, J=8.6Hz), 6.46(1H, s), 2.48(3H, s).

#### 製造例 29-5

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

5-カルボキシ-2-メチルベンゾ[b]フラン (1.9g, 10.7mmol) をメタノール (50ml) に懸濁し、濃硫酸 (0.1ml) を加えて 14 時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去し、残渣をメチル tert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製し、目的物 (1.66g, 81%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 8.20(1H, d, J=1.4Hz), 7.93(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 7.42(1H, d, J=8.5Hz), 6.43(1H, d, J<1Hz), 3.93(3H, s), 2.47(3H, d, J=0.6Hz).

#### 製造例 29-6

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

塩化アルミニウム (2.52g, 18.9mmol) を塩化メチレン (25ml) に懸濁し、ここに塩化 2,4-ジクロロベンゾイル (1.98g, 9.5mmol) を加え、次いで 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン (1.5g, 7.9mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物 (2.9g、定量的) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 8.28(1H, d, J=1.4Hz), 8.04(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.54(1H, d, J=1.8Hz), 7.49(1H, dd, J=0.6 and 8.3Hz), 7.43(1H, dd, J=1.9 and 7.9Hz), 7.37(1H, d, J=8.1Hz), 3.91(3H, s), 2.43(3H, s).

#### 製造例 29-7

3-((2, 4-ジクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

3-((2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン (0.84g, 2.31mmol) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶かし、ボラン・テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (1.0M, 5ml, 5mmol) を加え、室温で30分間、次いで50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮して、目的物 (0.8g) を無色油状物として得た。この粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.27(1H, s), 7.92(1H, dd, J=1.6 and 8.4Hz), 7.86(1H, d, J=9.2Hz), 7.39(1H, d, J=8.9Hz), 7.36(2H, m), 6.27(1H, d, J=2.9Hz), 3.90(3H, s), 2.46(3H, s), 2.04(1H, brs).

#### 製造例 29-8

3-((2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

トリフルオロ酢酸 (50ml) を氷冷して、窒素雰囲気下5~7℃で水素化ほう素ナトリウム (873mg, 23.1mmol) を20分かけて徐々に加えた。ここに3-((2, 4-ジクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フランの塩化メチレン溶液を20分かけて滴下した後、室温で45分間攪拌した。反応終了後反応液を氷水に注ぎ、25%水酸化ナトリウム水溶液を加えて、溶液をアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、結晶性の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物 (0.58g、2段階で72%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7.98(1H, d, J=1.5Hz), 7.95(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 7.43(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, d, J=2.2Hz), 7.10(1H, dd, J=2.2 and

d 8.3Hz), 6.96(1H, d, J=8.3Hz), 4.03(2H, s), 3.89(3H, s), 2.40(3H, s).

#### 製造例 29-9

5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0.57g, 1.6mmol)、メタノール (6ml)、テトラヒドロフラン (6ml)、2M 水酸化ナトリウム水溶液 (8.5ml) の混合物を 40 分間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え次いで 3N 塩酸で酸性にした後、析出した固体を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去した後濾液を減圧濃縮して、目的物 (0.54g、定量的) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.70(1H, brs), 7.88(1H, d, J=1.6Hz), 7.81(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.55(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 4.09(2H, s), 2.44(3H, s).

#### 製造例 30-1

エチル 5-メチルサリチレート

5-メチルサリチル酸 (9.90g) のエタノール (100ml) 溶液に、濃硫酸 (1.0g) を加え、21 時間、加熱還流した。反応液を濃縮すると、目的物を主成分とする油状物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 2.26(3H, s), 4.38(2H, quartet, J=7.1Hz), 6.86(1H, d, J=8.5Hz), 7.23(1H, dd, J=8.4 and 2.3Hz), 7.61(1H, d, J=1.8Hz), 10.66(1H, s).

#### 製造例 30-2

エチル 2-アセトキシ-5-メチルベンゾエート

この油状物に、酢酸 (40ml)、無水酢酸 (40ml) を加え、100℃にて 20 分間、加熱した。濃縮後、エーテルを加え、水、飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグ

ネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物 (9.66g) が黄色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.37(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.33(3H, s), 2.38(3H, s), 4.33(2H, quartet,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.82(1H, s).

### 製造例 30-3

エチル 3-アセチル-5-メチルサリチレート

エチル 2-アセトキシ-5-メチルベンゾエート (8.50g) の1, 2-ジクロロエタン (25ml) に塩化アルミニウム (8.80g) を加え、室温にて30分間、攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルにて抽出した。水で洗浄後、硫酸マグネシウムにより乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、目的物 (2.28g) が白色固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.43(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.32(3H, s), 2.69(3H, s), 3.92(2H, quartet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.79(1H, s), 7.86(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 12.08(1H, s).

### 製造例 30-4

2-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-7-(エトキシカルボニル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン

エチル 3-アセチル-5-メチルサリチレート (2.40g)、2, 2', 4'-トリクロロアセトフェノン (2.10g)、よう化カリウム (1.50g)、炭酸カリウム (2.76g) をアセトン (70ml) 中、室温にて7時間、攪拌した。反応液からアセトン (約50ml) を留去し、水 (20ml) を加え、析出固体を濾取後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥すると、目的物 (0.80g) が白色固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.20(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 2.65(3H, s), 4.32(2H, quartet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50(1H, s), 7.53(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s), 7.99(1H, s).

### 製造例 30-5

7-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3,5-ジメチルベンゾ  
[b]フラン

2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-7-(エトキシカルボニル)-3,5-ジメチルベンゾ [b] フラン (0.78g)、ヒドラジン・一水和物 (0.70g) をエチレングリコール (6.5ml) 中、2時間、140℃にて攪拌した。放冷後、水酸化カリウム (0.75g) を加え、4時間、150℃にて攪拌した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、析出物を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、目的物 (0.66g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.16(3H, s), 2.42(3H, s), 4.23(2H, s), 7.27(1H, d, J=8.3Hz), 7.38(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.57 (2H, 2s), 7.63(1H, d, J=2.1Hz).

#### 製造例 31-1

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] フラン

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (25.51g)、2,3-ジクロロプロペン (22.33g) および炭酸カリウム (27.65g) を2-ブタノン (150ml) 中、20時間、70℃で加熱した。反応液を濃縮し、水を加え、トルエンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、濃縮した。残留物 (34.5g) にジエチルアニリン (100ml) を加え、200℃にて89時間、攪拌した。放冷後、トルエン、濃塩酸を加え、トルエン層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、残留物 (34.5g) に蟻酸 (80ml) を加え、25時間、還流した。濃縮後、酢酸エチル、水を加え、分離したトルエン層を飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、目的物 (3.30g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.47(3H, s), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.41 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 8.20(1H, d, J= 1.6Hz).

#### 製造例 31-2

5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンゾイル) ベ

## ンゾ [b] フラン

塩化アルミニウム (0.80g) を塩化メチレン (10ml) 中、室温にて攪拌した。そこへ 4-フェニルベンゾイルクロリド (0.67g) を加え、続いて 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0.67g) の塩化メチレン (5ml) 溶液を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和重曹水で 2 度、飽和食塩水で 1 度洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると目的物 (1.36g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 3.88(3\text{H}, \text{s}), 7.39-8.28(12\text{H}, \text{m})$ .

## 製造例 3 1-3

5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル) ベンゾ [b] フラン

1M ボラン-テトラヒドロフラン溶液 (8ml) を室温で攪拌し、そこへ 5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンゾイル) ベンゾ [b] フラン (1.36g) のテトラヒドロフラン (20ml) を 20 分間で滴下した。その後、50 分間、50 °C で攪拌した。放冷後、酢酸エチル、10% 塩化アンモニウム水を加え、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

別の容器中、氷水バス冷却下、トリフルオロ酢酸 (50ml) に水素化ホウ素ナトリウム (1.51g) を 10 分間かけて加えた。そこへ上記の濃縮後の残留物 (1.51g) の塩化メチレン (20ml) 溶液を 40 分間かけて滴下した。滴下後、バスを除き、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル、10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、分離した酢酸エチル層を塩基性になるまで 10% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると目的物 (1.31g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 2.46(3\text{H}, \text{s}), 3.89(3\text{H}, \text{s}), 4.04(2\text{H}, \text{s}), 7.22-7.58(10\text{H}, \text{m}), 7.94(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 8.09(1\text{H}, \text{s})$ .

## 製造例 3 1-4

5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル) ベンゾ [b] フラ



ン

5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)ベンゾ[b]フラン(1.31g)を、10%水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、メタノール(10ml)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合液中、1時間還流した。反応液を濃縮後、濃塩酸を加え酸性にし、析出した固体を濾取し、水、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥すると目的物(0.68g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.52(3H, s), 4.07(2H, s), 7.29-7.36(3H, m), 7.42(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.53-7.63(5H, m), 7.81(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s).

### 製造例 3 2-1

#### 2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]フラン

5-ブロモサリチルアルデヒド(10.05g)、プロモアセトン(8.0g)および炭酸カリウム(13.80g)を2-ブタノン(100ml)中、1時間、還流した。2-ブタノンを約50ml留去した後、氷を加えた。析出物を濾取し、水、ヘキサンで洗浄すると、目的物(10.50g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.62(3H, s), 7.44(1H, s), 7.47(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=8.9$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

### 製造例 3 2-2

#### 5-ブロモ-2-エチルベンゾ[b]フラン

2-アセチル-5-ブロモベンゾ[b]フラン(10.00g)とヒドラジン・一水和物(8.00g)をエチレングリコール(60ml)中、150℃で2時間攪拌した。放冷後、水酸化カリウム(9.00g)を加え、150℃で2時間攪拌した。放冷後、トルエン(200ml)、水(100ml)を加え、分離したトルエン層を10%塩化アンモニウム水(100ml)で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物(8.30g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.33(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.79(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.32(1H, s), 7.24-7.31(2H, m), 7.59(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 2 - 3

## 5 - カルボキシ - 2 - エチルベンゾ [b] フラン

マグネシウム (1.50g) をエーテル (30ml) 中、室温にて攪拌した。そこへ、5 - ブロモ - 2 - エチルベンゾ [b] フラン (8.30g)、よう化メチル (0.55g) のエーテル (30ml) 溶液を30分間かけて、滴下した。さらに、50分間、還流した後、氷水バスにつけて冷却した。別の容器中で、エーテル中、粉碎したドライアイスを攪拌し、上記調製したグリニアル試薬を約5分間かけて移液した。反応液に2N塩酸を加え、酸性にし、エーテル層を分離した。5%水酸化ナトリウム溶液により、塩基性にし、分離した水層を2N塩酸により酸性にした。エーテルで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると、目的物 (2.48g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.26(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.80(2H, quartet.,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.69(1H, s), 7.56(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 12.73(1H, s).

## 製造例 3 2 - 4

## 2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

5 - カルボキシ - 2 - エチルベンゾ [b] フラン (2.48g)、濃硫酸 (0.30g) をメタノール (50ml) 中、16時間、60℃にて加熱攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。クロロホルム層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると目的物 (2.40g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.82(2H, quartet.,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.42(1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 2 - 5

## 3 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) - 2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 2 と同様にして、2 - エチル - 5 - (メトキシカルボニル) ベン

ゾ [b] フラン (2.40g)、塩化アルミニウム (3.33g) および 2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (2.80g) から目的物 (2.28g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.30(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.79(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.42(1H, dd,  $J=8.1$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

### 製造例 3 2 - 6

3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 3 と同様にして、3 - (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン (2.28g) から目的物 (2.20g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.28(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.76(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 4.04(2H, s), 6.92(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.42-7.46(2H, m), 7.96(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

### 製造例 3 2 - 7

5-カルボキシー-3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-エチルベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 4 と同様にして、3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] フラン (2.20g) から目的物 (1.50g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 1.20(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.81(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.11(2H, s), 7.20(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 12.78(1H, brs).

### 製造例 3 3 - 1

## 5-ブロモ-2-プロピオニルベンゾ [b] フラン

製造例 3 2-1 と同様にして、5-ブロモサリチルアルデヒド (5.50g)、1-ブロモ-2-ブタノン (5.00g) および炭酸カリウム (8.00g) から目的物 (7.10g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.26(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.00(2H, quartet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 7.46(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.56(1H, dd,  $J=8.8$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 3-2

## 5-ブロモ-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 2-2 と同様にして、5-ブロモ-2-プロピルベンゾ [b] フラン (7.00g)、ヒドラジン・一水和物 (5.00g) と水酸化カリウム (6.00g) から、目的物 (5.85g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.01(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.72-1.81(2H, m), 2.73(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.32(1H, s), 7.25-7.30(2H, m), 7.59(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 3-3

## 5-カルボキシ-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 2-3 と同様にして、5-ブロモ-2-プロピルベンゾ [b] フラン (5.85g)、ヨウ化メチル (10.0g)、マグネシウム (2.67g) およびドライアイスから目的物 (3.01g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 0.95(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.67-1.75(2H, m), 2.76(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=0.70\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 3-4

## 5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 2-4 と同様にして、5-カルボキシ-2-プロピルベンゾ [b] フラン (3.00g) から目的物 (3.22g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.02(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.76-1.81(2H, m), 2.76(2

H. t, J=7.5Hz), 3.93(3H, s), 6.44(1H, s), 7.42(1H, dd, J=8.2Hz), 7.94(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 8.21(1H, s).

### 製造例 3 3 - 5

3 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 2 と同様にして、5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン (3.20g)、塩化アルミニウム (4.00g) および 2, 4 - ジクロロベンゾイルクロリド (3.84g) から目的物 (4.29g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.72-1.80(2H, m), 2.76(2H, t, J=7.5Hz), 3.91(3H, s), 7.38(1H, d, J=8.1Hz), 7.42(1H, dd, J=8.2 and 1.9Hz), 7.50(1H, d, J=8.3Hz), 7.54(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, dd, J=8.7 and 1.8Hz), 8.15(1H, d, J=1.9Hz).

### 製造例 3 3 - 6

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 3 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンゾイル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン (2.42g) から目的物 (2.27g) が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.69-1.77(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.5Hz), 3.89(3H, s), 4.04(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.08(1H, dd, J=8.3 and 2.1Hz), 7.43-7.46(2H, m), 7.94-7.98(2H, m).

### 製造例 3 3 - 7

5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 4 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン (2.25g) から目的物 (2.04g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.60-1.68(2H, m), 2.76(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.11(2H, s), 7.18(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 12.75(1H, brs).

#### 製造例 3 4 - 1

##### 4 - ( ( 2 , 2 - ジメトキシ ) エトキシ ) 安息香酸メチル

4 - ヒドロキシ安息香酸メチル (15.52g)、プロモアセトアルデヒド ジメチルアセタール (16.90g) および 60% 水素化ナトリウム (5.00g) をジメチルホルムアミド (50ml) 中、80°C にて 18 時間、加熱した。反応液からジメチルホルムアミドを留去した後、トルエン、水を加えた。分離したトルエン層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去すると、目的物 (16.00g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3.47(6H, s), 3.89(3H, s), 4.06(1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.73(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ).

#### 製造例 3 4 - 2

##### 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

メチル 4 - ( ( 2 , 2 - ジメトキシ ) エトキシ ) 安息香酸 (10.00g) とポリリン酸 (20.00g) を 1 , 2 - ジクロロエタン (50ml) 中、1 時間還流した。放冷後、氷を加え、分離した有機層を 10% 塩酸で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにて精製すると、目的物 (0.86g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3.94(3H, s), 6.85(1H, dd,  $J=2.4$  and  $0.8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

#### 製造例 3 4 - 3

##### 3 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルベンゾ [b] フラン

製造例 3 1 - 2 と同様にして、5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラ

ン (0.85g)、塩化アルミニウム (1.11g) および 2, 4-ジクロロベンゾイルクロリド (1.00g) から目的物 (0.34g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 3.96(3H, s), 7.38(1H, dd,  $J=8.3$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 8.13(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.94(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 3 4 - 4

3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン

製造例 1 6 - 2 と同様にして、3 - (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン (0.34g) から目的物 (0.28g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 3.93(3H, s), 4.11(2H, s), 7.13-7.18(2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

#### 製造例 3 4 - 5

5 - カルボキシ - 3 - (2, 4-ジクロロベンジル) ベンゾ [b] フラン

後記する製造例 3 5 - 5 と同様にして、3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 5 - (メトキシカルボニル) ベンゾ [b] フラン (0.28g) から目的物 (0.26g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 4.13(2H, s), 7.17-7.18(2H, m), 7.43-7.55 (2H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.30(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例 3 5 - 1

5 - ブロモ - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン

4 - ブロモベンゼンチオール (10.0g, 52.8mmol) をアセトン (100ml) に溶かし、無水炭酸カリウム (8.8g, 63mmol)、2, 3-ジクロロプロペン (7.0g, 63mmol) を加え室温で14時間攪拌した。アセトンを減圧留去し残渣にトルエンと

水を加え、トルエン層を分離した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して淡黄色の油状物(13.9g)を得た。この油状物をジエチルアニリン(45 ml)に溶かして205 °Cで50時間加熱攪拌した。ジエチルアニリンを減圧留去し、残渣に3 N塩酸とトルエンを加え、トルエン層を分離した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣の結晶性の油状物をヘキサンに溶解し、不溶の油状物をデカンテーションで除いた後減圧濃縮、残渣を少量の熱ヘキサンから再結晶して目的物(5.9g、58%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 7.77(1H, d,  $J=1.9 \text{ Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.4 \text{ Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=1.9 \text{ Hz}, 8.4 \text{ Hz}$ ), 6.90(1H, s), 2.58(1H, d,  $J=1.0 \text{ Hz}$ ).

#### 製造例 35-2

##### 5-カルボキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン

マグネシウム(1.93g、79mmol)をジエチルエーテルに懸濁し、ここに5-ブロモ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン(3.0g、13.2mmol)、よう化メチル(5.62g、40mmol)の混合物のジエチルエーテル(50ml)溶液を穏やかな還流が持続するように滴下した。滴下には約30分を要した。滴下終了後50分間加熱還流し、次いで氷冷した。この反応液を砕いたドライアイスを入れたジエチルエーテル中に攪拌しながら徐々に加えた。油状物を含む反応液を2 N塩酸で抽出し、有機層を1 M水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を3 M塩酸で酸性にし、析出した結晶をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去した後、濾液を減圧濃縮して目的物(2.1g、82%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 12.84(1H, brs), 8.30(1H, d,  $J=1.3 \text{ Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=8.4 \text{ Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=1.6 \text{ Hz and } 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.26(1H, s), 2.57(1H, d,  $J=1.1 \text{ Hz}$ ).

#### 製造例 35-3

##### 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン



5-カルボキシ-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン (2.1g, 10.9mmol) をメタノール (50ml) に懸濁し、濃硫酸 (0.4ml) を加えて6時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去し、残渣をメチル tert-ブチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して目的物 (2.0g, 89%) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 8.35(1H, d, J=1.5Hz), 7.91(1H, dd, J=1.5 and 8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, m), 3.94(3H, s), 2.60(3H, d, J=1.2 Hz).

#### 製造例 35-4

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

塩化アルミニウム (1.24g, 9.3mmol) を塩化メチレン (10ml) に懸濁し、ここに塩化2, 4-ジクロロベンゾイル (0.97g, 4.7mmol) を加え、次いで5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン (0.8g, 3.9mmol) を加え室温で4時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物 (1.5g、定量的) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 8.49(1H, d, J=1.3Hz), 8.00(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=1.8Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H, dd, J=1.9 and 8.3Hz), 3.90(3H, s), 2.43(3H, s).

#### 製造例 35-5

3-((2, 4-ジクロロフェニル) ヒドロキシメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

3-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン (600mg, 1.58mmol) をテトラヒドロフラン (10ml

）とメタノール（1 ml）の混合溶媒に溶かし氷冷下、水素化ほう素ナトリウム（72mg, 1.9mmol）を加え、氷冷下40分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して目的物（580mg、96%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 8.46(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.90(1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.29(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 6.44(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s), 2.52(3H, s), 2.04(1H, brs).

#### 製造例 35-6

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

トリフルオロ酢酸（30ml）を氷冷して、窒素雰囲気下  $5 \sim 7^\circ\text{C}$  で水素化ほう素ナトリウム（537mg, 14.2mmol）を20分かけて徐々に加えた。ここに3-(2, 4-ジクロロフェニル)ヒドロキシメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェンの塩化メチレン溶液を50分かけて滴下した後、室温で70分間攪拌した。反応終了後反応液を氷水に注ぎ、25%水酸化ナトリウム水溶液を加えてトリフルオロ酢酸を中和し、溶液をアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物（0.52g）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 8.13(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.94(1H, dd,  $J=1.5$  and  $8.3\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.3\text{Hz}$ ), 6.61(1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.20(2H, s), 3.90(3H, s), 2.46(3H, s).

#### 製造例 35-7

5-カルボキシー-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチ

ルベンゾ〔b〕チオフェン (0.52g, 1.42mmol)、メタノール (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml)、2M水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え次いで3N塩酸で酸性にした後、析出した固体を熱酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮して、目的物 (0.45g、2段階で90%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.91(1H, brs), 8.01(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.00(1H, s), 7.82(1H, dd,  $J=1.7$  and  $8.3\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=2.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 6.77(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.24(2H, s), 2.50(3H, s).

#### 製造例 36-1

2-ブロモフェニル (n-ブタン-2-オン-1-イル) チオエーテル

2-ブロモチオフェノール (3.5ml)、1-ブロモ-2-ブタノン (3.1ml)、炭酸カリウム (6.90g) をアセトン中、室温にて30分間攪拌した。反応液に水 (100ml) を加え、トルエン (100ml) で抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮すると目的物 (8.46g) が油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.07 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.66(2H, quartet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.05-7.09(1H, m), 7.27-7.29(2H, m), 7.55(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 36-2

7-ブロモ-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン

2-ブロモフェニル (n-ブタン-2-オン-1-イル) チオエーテル (6.81g) にポリリン酸 (15.0g) を加え、160℃にて2時間、攪拌した。反応液に、氷を加え、トルエンにて抽出した。抽出液を10%塩化アンモニウム水、飽和重曹水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると、目的物 (4.43g) が油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.36(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.84(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.16(1H, s), 7.27(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 6 - 3

## 7-カルボキシ-3-エチルベンゾ [b] チオフェン

マグネシウム (2.67g) をエーテル (15ml) 中、室温にて攪拌した。そこへ、7-ブロモ-3-エチルベンゾ [b] チオフェン (4.40g)、よう化メチル (7.76g) のエーテル (50ml) 溶液を 30 分間かけて、滴下した。さらに、50 分間、還流した後、氷水バスにつけて冷却した。別の容器中で、エーテル中、粉碎したドライアイス攪拌し、上記調製したグリニアル試薬を約 5 分間かけて移液した。反応液に 2N 塩酸を加え、酸性にし、エーテル層を分離した。5% 水酸化ナトリウム溶液により、塩基性にし、分離した水層を 2N 塩酸により酸性にした。エーテルで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すると、目的物 (3.22g) の結晶が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.40(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.91(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25(1H, s), 7.52(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.02(1H, dd,  $J=7.9$  and  $0.9\text{Hz}$ ), 8.25(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 6 - 4

## 3-エチル-7-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェン

7-カルボキシ-3-エチルベンゾ [b] チオフェン (3.20g)、濃硫酸 (0.50g) をメタノール (100ml) 中、16 時間、60°C にて加熱攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。クロロホルム層を分離、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮すると目的物 (3.04g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.39(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.89(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.02(3H, s), 7.22(1H, s), 7.47(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, dd,  $J=7.9$  and  $0.9\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

## 製造例 3 6 - 5

## 2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェン

塩化メチレン (10ml) 中、塩化アルミニウム (2.48g) を攪拌した。そこへ、

塩化 2, 4-ジクロロベンゾイル (1.94g) の塩化メチレン (10ml) 溶液を5 分間かけて、滴下した。2 時間攪拌後、反応液に氷を加え、酢酸エチルにより抽出した。抽出液を飽和重曹水で2 度、飽和塩化アンモニウム水で1 度洗浄した。硫酸ナトリウムで洗浄後、濃縮すると目的物 (3.12g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.32(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.28(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 7.37(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.56(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

### 製造例 3 6 - 6

7-カルボキシ-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチルベンゾ [b] チオフェン

2-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)ベンゾ [b] チオフェン (2.85g)、ヒドラジン・一水和物 (3.50g) をエチレングリコール (30ml) 中、1 時間、160℃にて攪拌した。放冷後、水酸化カリウム (3.30g) を加え、2 時間、160℃にて攪拌した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムにより乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、目的物 (1.98g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.20(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.88(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.31(2H, s), 7.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.17(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.50(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, dd,  $J=7.9$  and  $0.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, dd,  $J=7.8$  and  $0.8\text{Hz}$ ).

### 製造例 3 7 - 1

3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチル

3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (5.20g)、2, 4-ジクロロベンジルアミン (14.8g) およびトルエン (35ml) の混合物を24 時間加熱還流した。室温にもどした後、水および酢酸エチルを加え攪拌し、析出した結晶を濾別した。濾

液のクロロホルム層を分離し、溶媒を留去して得られた残留物にエーテルを加え、析出した結晶を濾別した。結晶をあわせて、エーテル洗浄、乾燥することにより、3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸を得た。このものに硫酸(2.3g)を加え、エタノール中6時間加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあけた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水洗、乾燥後、溶媒を留去し、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することにより目的物(4.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.38(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.66(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.22-7.32(3H, m), 7.46(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.25(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.37(1H, brs).

#### 製造例 37-2

4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチル

3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-4-ニトロ安息香酸エチル(1.40g)にエタノール(7ml)、テトラヒドロフラン(7ml)および水(28ml)を加え、さらにハイドロサルファイトナトリウム(4.50g)を室温下に加えた。50℃で20分間攪拌した。クロロホルムと水を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水洗、乾燥後、濃縮することにより、目的物の粗生成物(1.4g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

#### 製造例 37-3

1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシー-6-(エトキシカルボニル)ベンズイミダゾール

4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)安息香酸エチルの粗生成物(1.4g)およびテトラメトキシメタン(2.60g)の酢酸(4ml)溶液を60℃で5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残留物にエタノール(10ml)および濃塩酸(0.5g)を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温にもどし、飽和炭酸水素ナトリウムで中和した後、溶媒を減圧留去した。析出したガム状物を集

め、これをエタノールに懸濁し、濾別、乾燥することにより目的物 (0.400g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.24(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.12(2H, s), 7.04(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 7.51(1H, s), 7.67-7.72(2H, m), 11.37(1H, brs).

#### 製造例 37-4

1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン

1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-6-(エトキシカルボニル)ベンズイミダゾール (0.396g) のN, N'-ジメチルホルムアミド (4ml) の溶液に水素化ナトリウム (0.080g, 60% 油中懸濁液) を加え、室温で1時間攪拌した。ヨウ化メチル (0.307g) を加え、2時間攪拌した。析出した結晶を濾別、水洗、エタノール洗浄後乾燥することにより目的物 (0.348g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.41(3H, s), 4.25(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.17(2H, s), 7.05(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.57(1H, s), 7.69(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

#### 製造例 37-5

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン

1-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン (0.308g)、エタノール (4ml)、テトラヒドロフラン (8ml)、および水 (4ml) の混合物に10%水酸化ナトリウム (0.650g) を加え、60℃で2.5時間攪拌した。反応液を一部濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより目的物 (0.276g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.41(3H, s), 5.16(2H, s), 7.03(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.36(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=1$

.4Hz), 7.69(1H, d, J=2.1Hz), 7.75(1H, dd, J=1.4 and 8.3Hz).

### 製造例 38-1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)ベンゾトリアゾール

エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンゾエート (0.89g)、濃硫酸 (1.0g) を酢酸 (20ml)、水 (10ml)、テトラヒドロフラン (20ml) の混合溶媒中、攪拌した。そこへ、亜硝酸ナトリウム (3.0g) を加え、さらに室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエン、水を加え、トルエン層を分離した後、飽和重曹水で洗浄した。トルエン層を濃縮すると、目的物 (0.64g) が粗生成物として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.43(3H, t, J=7.2Hz), 4.43(2H, quartet., J=7.1 Hz), 5.97(2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.48(1H, d, J=2.0Hz), 8.06(1H, dd, J=8.7 and 1.3Hz), 8.12(1H, dd, J=8.9 and 0.9Hz), 8.23(1H, d, J=1.0Hz).

### 製造例 38-2

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)ベンゾトリアゾール

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)ベンゾトリアゾール (0.60g)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (6g) とエタノール (20g) の混合溶媒中、0.5 時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸 (4ml)、水 (10ml) を加え、酢酸エチルで抽出後、濃縮、乾燥し、目的物 (0.50g) の粗生成物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.13(2H, s), 7.24(1H, d, J=8.3Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.70-7.72(1H, m), 7.95(1H, d, J=8.8Hz), 8.14(1H, d, J=8.6Hz), 8.47(1H, s).

### 製造例 39-1

4-エチル-3-ニトロ安息香酸

4-エチル安息香酸 (20g, 133mmol) を氷冷して、ここに発煙硝酸 (94%, d=1



.50, 50 ml) を40分かけて滴下した。4～5℃で1.25時間攪拌後、黄色の懸濁液を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。この結晶をエタノールに溶かし、水を加えることにより再結晶し、目的物(24.6g、94.8%)を無色結晶を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.59(1H, d, J=1.6Hz), 8.24(1H, dd, J=1.6 and 8.0Hz), 7.52(1H, d, J=8.0Hz), 3.00(2H, quartet, J=7.5Hz), 1.33(3H, t, J=7.5Hz).

### 製造例 39-2

#### 3-アミノ-4-エチル安息香酸

4-エチル-3-ニトロ安息香酸(5.0g, 27.4mmol)をメタノール(50ml)に溶かして、ここにPd-C触媒(5%, 250mg)を加え、水素雰囲気下、0℃から室温で1時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し濾液を減圧濃縮した。得られた結晶をメチル tert-ブチルエーテル/ヘキサンで洗浄し、乾燥することにより、目的物(3.2g、70.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12.40(1H, brs), 7.21(1H, d, J=1.6Hz), 7.07(1H, dd, J=1.6 and 7.6Hz), 6.99(1H, d, J=7.7Hz), 5.06(2H, brs), 2.45(2H, quartet, J=7.4Hz), 1.11(3H, t, J=7.4Hz).

### 製造例 39-3

#### 6-カルボキシ-3-メチル-1H-インダゾール

アルミナカラムを通したクロロホルム(75ml)に三ふっ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(3.75g, 26.4mmol)を加えて-12℃に冷却し、ここに3-アミノ-4-エチル安息香酸(2.5g, 15.1mmol)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液を20分かけて滴下した。滴下終了後、亜硝酸tert-ブチル(1.87g, 18.1mmol)を加え、添加後5℃に昇温した。5℃で1.5時間攪拌した後、酢酸カリウム(7.4g, 75.4mmol)と18-クラウン-6-エーテル(400mg, 1.51mmol)を加え、室温で40時間攪拌した。褐色の反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル/アセトン(7/3, 100ml)と1N塩酸(25ml)を加え室温で1時間攪拌した。飽和食塩水(25ml)を加えた後不溶物を濾去し、濾液を分液した。水層から酢酸エチル/

アセトン（7／3、40ml）で抽出し、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた褐色の油状物（4.3g）を酢酸エチルに溶かし、塩化水素－ジエチルエーテル（エーテル40mlに塩化水素6l）、ジエチルエーテル（100ml）を加え、析出した固体を濾取した。固体を酢酸エチル／アセトン（7／3、100ml）、飽和食塩水（25ml）で抽出、水層から更に酢酸エチルで抽出した後、有機層を合せて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、得られた固体をジエチルエーテルで洗い、目的物（0.46g、17%）を褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.94(2H, brs), 8.04(1H, s), 7.77(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.62(1H, dd,  $J=1.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 2.48(3H, s).

#### 製造例 39-4

6-（メトキシカルボニル）-3-メチル-1H-インダゾール

6-カルボキシ-3-メチル-1H-インダゾール（359mg, 2.11mmol）をメタノール（50ml）に溶かし、濃硫酸（0.1ml）を加え、22時間加熱還流した。放冷後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、メタノールを減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、目的物（340mg、87%）を褐色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 8.18(1H, s), 7.82(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.96(3H, s), 2.61(3H, s).

#### 製造例 39-5

1-（2, 4-ジクロロベンジル）-6-（メトキシカルボニル）-3-メチル-1H-インダゾール

6-（メトキシカルボニル）-3-メチル-1H-インダゾール（0.40g, 2.1mmol）をジメチルホルムアミド（15ml）に溶かして氷冷し、水素化ナトリウム（85mg, 60% 油中懸濁液、NaH として2.1mmol）を加え、0℃で30分間攪拌した。塩化2, 4-ジクロロベンジル（0.45g, 2.31mmol）を加え、室温で18時間

攪拌した。反応液を酢酸エチル／水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液を減圧濃縮、得られた結晶性の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝9／1）で分離精製し、目的物（0.54g、74%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 8.06(1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=1.1$  and 8.4Hz), 7.72(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.08(1H, dd,  $J=2.0$  and 8.3Hz), 6.60(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 3.94(3H, s), 2.61(3H, s).

#### 製造例 39-6

6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール（0.2g, 0.57mmol）をエタノール（10ml）に懸濁し、1M水酸化ナトリウム水溶液（2ml）を加え、90℃で40分間加熱攪拌した。原料消失後エタノールを減圧留去し、残渣を1N塩酸（3ml）で酸性にした後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的物（0.19g、99%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 8.14(1H, s), 7.87(1H, dd,  $J=1.1$  and 8.4Hz), 7.76(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=2.1$  and 8.3Hz), 6.67(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.65(2H, s), 2.63(3H, s).

#### 製造例 40-1

3-エチル-7-(メトキシカルボニル)-2, 4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン

ジメチル 2-アミノテレフタレート（4.18g）、エチルイソシアネート（2.58ml）、トリエチルアミン（1.0ml）を、トルエン（20ml）中、15時間、70℃にて加熱した。濃縮後、メタノール（50ml）、濃塩酸（10ml）を加え、室温にて5時間攪拌した。濃縮後、残留物を水（50ml）、メタノール（50ml）で洗浄後

、乾燥し、目的物 (2.23g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 3.92(2H, quartet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.69(1H, dd,  $J=8.3$  and  $1.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 11.58(1H, brs).

#### 製造例 40-2

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン

3-エチル-7-(メトキシカルボニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン (2.17g)、2, 4-ジクロロベンジルクロリド (2.05g)、よう化カリウム (1.45g)、炭酸カリウム (5.0g) を、アセトン (80ml) 中、1.5時間、加熱還流した。放冷後、反応液に水 (50ml) を加え、析出物を濾取し、水 (30ml)、メチル t-ブチルエーテル (30ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (2.60g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.83(3H, s), 4.02(2H, quartet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 7.16(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.29-7.31(1H, m), 7.51(1H, s), 7.75(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

#### 製造例 40-3

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-7-(メトキシカルボニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン (2.36g) を、5%水酸化ナトリウム水溶液 (10g) とメタノール (30g) の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸 (3.9g) を加え、析出物を濾取し、水 (100g)、トルエン (20ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (2.27g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.19(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.02(2H, quartet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.37(2H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ),

7.48(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 8.20(1H, d, J=8.1Hz).

IR(Nujol) : 1724, 1704, 1662 $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 238-240°C.

#### 製造例 4 1 - 1

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 7 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン

ジメチル 2 - アミノテレフタレート (4.18g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (3.89g)、N - メチルモルホリン (4.0ml) を、テトラヒドロフラン (30ml) 中、2 1 時間、室温にて攪拌した。反応液を濃縮後、アセトニトリル (70ml)、2, 4 - ジクロロベンジルアミン (5.47g) を加え、還流温度にて 2 時間攪拌した。析出固体を水 (50ml)、アセトニトリル (50ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (4.64g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.90(3H, s), 5.09(2H, s), 7.15(1H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.65(1H, d, J=2.2Hz), 7.71(1H, dd, J=8.3 and 1.4Hz), 7.81(1H, s), 8.06(1H, d, J=8.4Hz), 11.8(1H, brs).

#### 製造例 4 1 - 2

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 7 - (メトキシカルボニル) - 1 - メチル - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 7 - (メトキシカルボニル) - 2, 4 (1 H, 3 H) - キナゾリンジオン (2.30g)、よう化メチル (2.13g)、炭酸カリウム (2.07g) を、アセトン (30ml) 中、2 時間、加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、残留物を、水 (60ml)、メチル t - ブチルエーテル (20ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (2.25g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.58(3H, s), 3.93(3H, s), 5.14(2H, s), 7.17(1H, d, J=8.4Hz), 7.29(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.65(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(1H, dd, J=8.2 and 1.2Hz), 7.91(1H, s), 8.18(1H, d, J=8.2Hz).

## 製造例 4 1 - 3

7-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-2, 4-(1 H, 3 H)-キナゾリンジオン

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-1-メチル-2, 4-(1 H, 3 H)-キナゾリンジオン (2.02g) を、5%水酸化ナトリウム水溶液 (10g) とメタノール (30g) の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸 (5.5g) を加え、析出物を濾取し、水 (50g)、メタノール (50g) で洗浄後、乾燥し、目的物 (1.90g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.58(3H, s), 5.14(2H, s), 7.16(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.91(1H, s), 8.16(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

IR(Nujol) : 1712, 1691, 1667 $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 308-310°C.

## 製造例 4 2 - 1

3-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(メトキシカルボニル)-4(3 H)-キナゾリノン

ジメチル 2-アミノテレフタレート (4.18g)、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4.77g) のジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を、135°Cで2時間加熱した。反応液を濃縮すると、油状物が5.40g得られた。この内、2.70gに2, 4-ジクロロベンジルアミン (3.52g) を加え、5分間、100°Cに加熱した。放冷後、残渣を水 (50ml)、2-プロパノール (50ml) で洗浄後、乾燥すると、目的物 (3.10g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.99(3H, s), 5.26(2H, s), 7.24-7.27(2H, m), 7.42(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.12(1H, dd,  $J=8.3$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s), 8.35(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.39(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

## 製造例 4 2 - 2

7-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-4(3 H)-キナゾリノ

ン

3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 7 - (メトキシカルボニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (2.00g) を 5 % 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml) とメタノール (20ml) の混合溶媒中、1 時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸を加え、析出物を濾取し、水 (50g)、トルエン (30ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (1.50g) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 5.25(2H, s), 7.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.3\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.03(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 8.18(1H, s), 8.23(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s).

IR(Nujol) : 1724, 1679, 1660 $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 244-246°C.

#### 製造例 4 3 - 1

ジメチル 2 - ( (2, 4 - ジクロロフェニル) アセチルアミノ ) テレフタレート

ジメチル 2 - アミノテレフタレート (2.09g)、2, 4 - ジクロロフェニル酢酸 (2.05g)、N, N - ジメチルアミノピリジン (1.32g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (2.22g) をテトラヒドロフラン (20ml) 中、室温にて 2 時間、80 °C にて 4 時間、攪拌した。放冷後、析出物を濾過により除き、濾液を 1 N 塩酸にて洗浄した。得られた有機層にクロロホルムを加え、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物を水とメタノールで洗浄すると、目的物 (2.54g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.81(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(2H, s), 7.45(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.73(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.74(1H, d,  $1.7\text{Hz}$ ), 10.64(1H, s).

#### 製造例 4 3 - 2

2 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - メチル - 7 - (メチルカルバモイル) - 4 (3 H) - キナゾリノン

ジメチル 2-((2, 4-ジクロロフェニル)アセチルアミノ)テレフタレート (0.96g)、40%メチルアミン水溶液 (5ml) をメタノール (20ml)、テトラヒドロフラン (20ml) の混合溶媒中、室温にて1時間、攪拌した。反応液を濃縮後、残留物にメタノール (20ml)、濃塩酸 (5ml) を加え、50℃にて30分間攪拌した。反応液を濃縮すると、目的物 (0.90g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3.05(3H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.56(3H, s), 4.28(2H, s), 6.24(1H, brs), 7.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.86(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 43-3

7-カルボキシ-2-((2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-4(3H)-キナゾリノン

2-((2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-7-(メチルカルバモイル)-4(3H)-キナゾリノン (0.88g) を濃硫酸 (2.0g)、水 (2.0g) の混合液中、100℃にて7時間、攪拌した。反応液を放冷後、水 (5ml) を加え、析出物を濾取し、メタノールで洗浄し、乾燥すると、目的物 (0.69g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 3.58(3H, s), 4.37(2H, s), 7.37-7.44(2H, m), 7.66(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 7.94(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.6\text{Hz}$ ), 8.20(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

IR (Nujol) : 1719, 1676  $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 266-271℃.

#### 製造例 44-1

6-(エトキシカルボニル)-3-((2, 4-ジクロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩

エチル 3-メチル-4-ニトロベンゾエート (2.09g)、N-ブロモスクシンイミド (2.78g)、AIBN (0.12g) を四塩化炭素 (10ml) 中、12時間、加熱



還流した。放冷後、析出物を濾過により除き、濾液を濃縮した。残留物に 2, 4-ジクロロベンジルアミン (2.76g)、炭酸カリウム (2.76g)、トルエン (20 ml) を加え、1.5 時間、100℃にて加熱攪拌した。放冷後、水で洗浄後、トルエン層に濃塩酸 (5ml) を加えた。生じた固体を濾取し、水、トルエンで洗浄後、乾燥すると、エチル 3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)メチル-4-ニトロベンゾエート・塩酸塩 (2.74g) が粗精製物として得られた。

このものに、ヒドロサルファイトナトリウム (17g)、テトラヒドロフラン (20ml)、エタノール (20ml)、水 (80ml) を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、テトラヒドロフラン層を分離し、濃縮した。残留物 (エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)メチルベンゾエートが主成分) に酢酸 (20ml)、無水酢酸 (20ml) を加え、1 時間、100℃に加熱した。反応液を濃縮後 (エチル 4-アセチルアミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)メチルベンゾエートが主成分)、メタノール (20ml)、濃塩酸 (5ml) を加え、1 時間加熱還流した。濃縮すると、目的物 (0.68g) が粗精製物として得られた。

#### 製造例 44-2

6-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩

6-(エトキシカルボニル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩 (0.68g) を、10%水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) とエタノール (10ml) の混合溶媒中、60℃にて1 時間、攪拌した。反応液を放冷後、濃塩酸 (5ml) を加え、析出物を濾取し、トルエン、2-プロパノールで洗浄後、乾燥すると、目的物 (0.41g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.55(3H, s), 4.74(2H, s), 4.90(2H, s), 7.31(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 12.96(1H, brs).  
 $\text{IR}$  (Nujol):  $1718\text{cm}^{-1}$ .

mp : 277°C (分解) .

#### 製造例 4 5 - 1

ジメチル 2 - ( ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) テレフタレート

ジメチル 2 - アミノテレフタレート ( 10.45g ) 、 2 , 4 - ジクロロベンジルクロライド ( 11.74g ) 、 よう化カリウム ( 8.33g ) 、 炭酸カリウム ( 13.82g ) を 、 トルエン ( 50ml ) と水 ( 30ml ) の混合溶媒中、 2 0 時間、加熱還流した。放冷後、トルエン ( 50ml ) を加え、析出した黄色結晶を濾取し、水とトルエンで洗浄後、乾燥し、目的物 ( 7.87g ) を得た。さらに、母液を濃縮後、酢酸エチルから第二晶 ( 4.43g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub> , δ ppm) : 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.28(1H, m).

#### 製造例 4 5 - 2

ジメチル 2 - ( ( N - アセチル ) - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) テレフタレート

ジメチル 2 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノテレフタレート ( 12.00g ) 、 N , N - ジメチルアニリン ( 7.92g ) 、 塩化アセチル ( 5.5ml ) を、トルエン ( 140ml ) 中、 1 5 時間、 5 0 °C で加熱した。放冷後、氷、濃塩酸を加え、酸性にし、トルエン層を分離した。トルエン層を分離した後、水、続いて飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残留物を 2 - プロパノールから結晶化し、目的物 ( 8.40g ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub> , δ ppm) : 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.19-7.27(4H, m), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.99(1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.28(1H, m).

#### 製造例 4 5 - 3

2 - ( ( N - アセチル ) - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) テレフタル酸

ジメチル 2 - ( ( N - アセチル ) - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) アミノ ) テレフタレート ( 2.05g ) 、 1 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 8.00g ) を、メタノール ( 20ml ) 中、 1 時間、 6 0 °C で加熱した。放冷後、濃塩酸を加え、酸性に

し、析出固体を濾取した。水 (60ml) で洗浄後、乾燥すると、目的物 (1.87g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.73(3H, s), 4.30(1H, d,  $J=10.30\text{Hz}$ ), 5.28(1H, d,  $J=10.30\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.55(1H, s), 7.97-7.99(2H, m).

#### 製造例 4 5 - 4

2 - ( (N-アセチル) - (2, 4-ジクロロベンジル) アミノ) - 1, 4-ジカルバモイルベンゼン

2 - ( (N-アセチル) - (2, 4-ジクロロベンジル) アミノ) テレフタル酸 (1.80g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (1.62g) を、テトラヒドロフラン (10ml) 中、1 時間、室温にて攪拌した。そこへ、25%アンモニア水 (50ml) を添加し、10 分間攪拌後、濃縮した。残留物を水、2-プロパノールで洗浄後、乾燥すると、目的物 (1.56g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80(3H, s), 4.27(1H, d,  $J=15.75\text{Hz}$ ), 5.28(1H, d,  $J=15.75\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50(1H, brs), 7.54(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.66(1H, brs), 7.88(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.01(1H, brs), 8.04(1H, brs)

#### 製造例 4 5 - 5

7-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルキナゾリン-4-オン

2 - ( (N-アセチル) - (2, 4-ジクロロベンジル) アミノ) - 1, 4-ジカルバモイルベンゼン (1.50g) を、濃塩酸 (10ml) とメタノール (30ml) の混合溶媒中、30 分間、加熱還流した。濃縮すると、目的物 (1.46g) が白色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.70(3H, s), 5.70(2H, s), 7.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.77(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.09(1H

, d. J=8.2Hz), 8.32(1H, d. J=8.2Hz), 8.37(1H, brs).

#### 製造例 4 5 - 6

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン

7-カルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(1.40g)を、濃硫酸(6ml)と水(6ml)の混合溶媒中、1時間、100℃に加熱した。放冷後、析出固体を濾取、水洗し、乾燥、濃縮すると、目的物(1.46g)が白色結晶として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.54(3H, s), 5.56(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.5 Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, s), 7.81(1H, d, J=1.9Hz), 7.96(1H, d, J=8.2Hz), 8.20(1H, d, J=8.2Hz).

#### 製造例 4 6 - 1

4-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸メチル

3-ニトロ-4-メチル安息香酸メチル(4.147g)、N-ブロモスクシンイミド(7.12g)およびAIBN(0.40g)を四塩化炭素(30ml)中、42時間、70℃にて攪拌した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮すると、目的物を含む油状物(7.40g)が得られた。

#### 製造例 4 6 - 2

2-((N-アセチル)アミノメチル)-5-((N-アセチル)カルバモイル)-1-ニトロベンゼン

上記で得た粗製の4-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸メチル(7.40g)を25%アンモニア水(140ml)とメタノール(70ml)の混合溶媒中、50℃にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸(50ml)と無水酢酸(50ml)を加え、30分間、還流した。反応液を放冷後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をクロロホルムで洗浄すると、目的物が得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.91(3H, s), 2.34(3H, s), 4.57(2H, d, J=5.9H

z), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 8.19(1H, d, J=8.2Hz), 8.48-8.53(2H, m), 11.26(1H, brs).

#### 製造例 46-3

2-((N-アセチル)アミノメチル)-5-((N-アセチル)カルバモイル)アニリン

2-((N-アセチル)アミノメチル)-5-((N-アセチル)カルバモイル)-1-ニトロベンゼン(1.00g)とヒドロサルファイトナトリウム(7.0g)をテトラヒドロフラン(5ml)、エタノール(5ml)および水(20ml)の混合溶媒中、1時間加熱還流した。放冷後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、精製すると目的物(1.06g)が得られた。

#### 製造例 46-4

7-(アセチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩

5-(アセチルカルバモイル)-2-(アセチルアミノメチル)アニリン(1.06g)、炭酸カリウム(1.40g)、よう化カリウム(0.8g)および2,4-ジクロロベンジルクロリド(1.40g)をジメチルホルムアミド(15ml)と水(10ml)の混合溶媒中、90℃にて15時間、攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を濃縮後、メタノール(5ml)と濃塩酸(5ml)を加え、1時間還流した。反応液を濃縮し、薄層クロマトグラフィーにて精製すると、目的物(0.46g)が得られた。

#### 製造例 46-5

7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・1/2硫酸塩

7-(アセチルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩(0.46g)に水(1.2g)、濃硫酸(1.0g)を加え、70℃で90分間、加熱した。放冷後、氷を加え、析出固体を濾取

し、水、2-プロパノールで洗浄後、乾燥すると、目的物 (0.145g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.24(3H, s), 4.67(2H, s), 5.14(2H, s), 7.14(1H, s), 7.23(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s).

#### 製造例 47-1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン

エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ベンゾエート (1.90g)、ピルビン酸メチル (0.55ml) を、トルエン (15ml) 中、1時間、加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物を、メタノールで洗浄後、乾燥し、目的物 (0.50g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(3H, s), 4.28(2H, quartet,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.99(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.27(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.63(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.84-7.91(1H, m).

#### 製造例 47-2

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン (0.50g) を5%水酸化ナトリウム水溶液 (3g) とメタノール (20ml) の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。放冷後、反応液に濃塩酸 (4ml)、水 (10ml) を加え、析出物を濾取し、水 (30g) で洗浄後、乾燥し、目的物 (0.36g) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.47(2H, s), 6.92(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.26(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.62(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.84-7.89(1H, m).

#### 製造例 48-1

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-2, 3(1

H, 4 H) -キノキサリンジオン

エチル 4-アミノ-3-(2, 4-ジクロロベンジルアミノ)ペンゾエート (1.53g)、ジメチルアニリン (0.71g) のトルエン溶液に、二塩化碲酸 (0.51 ml) を加えた。室温にて1.5時間、攪拌した後、反応液に氷を加えた。トルエン層を分離した後、6 N塩酸で洗浄した。トルエン層を濃縮し、残留物をメチル t-ブチルエーテルで洗浄後、乾燥し、目的物 (1.03g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.24(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.21(2H, quartet.,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.34(2H, s), 7.24-7.32 (3H, m), 7.30(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.3$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 12.38(1H, brs).

#### 製造例 48-2

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-4-メチル-2, 3(1 H, 4 H)-キノキサリンジオン

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)キノキサリン-2, 3-ジオン (0.90g)、よう化メチル (0.49g)、炭酸カリウム (0.63g) を、アセトン (20ml) 中、2時間、加熱還流した。放冷後、反応液を濃縮し、残留物を、水 (150ml)、メチル t-ブチルエーテル (100ml) で洗浄後、乾燥し、目的物 (0.84g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.25(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.59(3H, s), 4.23(2H, quartet.,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.37(2H, s), 7.24 (1H, d,  $8.5\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.5$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.6\text{Hz}$ ).

#### 製造例 48-3

7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-4-メチル-2, 3(1 H, 4 H)-キノキサリンジオン

1-(2, 4-ジクロロベンジル)-7-(エトキシカルボニル)-4-メチル-2, 4(1 H, 4 H)-キノキサリンジオン (0.80g) を3%水酸化ナトリウム水溶液 (10g) とメタノール (15g) の混合溶媒中、1時間、加熱還流した。

放冷後、反応液に濃塩酸(4ml)、水(10ml)を加え、析出物を濾取し、水(50g)、メチル tert-ブチルエーテル(30ml)で洗浄後、乾燥し、目的物(0.56g)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.59(3H, s), 5.35(2H, s), 7.20(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.29(1H, dd,  $J=8.5$  and 2.2Hz), 7.41(1H, d,  $J=1.6$ Hz), 7.54(1H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.76(1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.80(1H, dd,  $J=8.6$  and 1.7Hz).

IR(Nujol): 1716, 1681, 1659 $\text{cm}^{-1}$ .

mp: 320-322°C.

#### 製造例 49-1

4-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-(エトキシカルボニル)-5-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピラゾール

特開平5-163267号公報開示の方法により得られたエチル 3-(エトキシカルボニル)-5-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピラゾール(0.348g)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液に水素化ナトリウム(6.0%油性、0.100g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に塩化2, 4-ジクロロベンジル(0.870g)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を濃縮乾固して得られた残さを酢酸エチルに溶かし、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、目的物(0.510g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.19-1.25(6H, m), 2.45(2H, q), 4.18(2H, q,  $J=7.1$ Hz), 5.73(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.12(1H, dd,  $J=8.4$  and 2.0Hz), 7.18(1H, s), 7.41(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 8.02(1H, s).

#### 製造例 49-2

3-カルボキシ-4-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピラゾール

4-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-(エトキシカルボニル)-5-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピラゾール(0.510g)から目的物(0.445g)を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.13(3H, dt,  $J=7.3$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 2.45(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.75(2H, s), 6.50(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.83(1H, s), 11.82(1H, brs).

#### 製造例 50-1

5-(4-シアノフェニルアミノ)メチリデン-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン

p-アミノベンゾニトリル (2.00 g)、メルドラム酸 (2.56 g)、オルトギ酸エチル (2.76 g) およびエタノール (10 ml)の混合物を浴温  $120^\circ\text{C}$ に加熱してエタノールを留去した。得られた橙色固体に酢酸エチルを加え粉末化した後、濾取して酢酸エチルで洗浄し、目的物 (3.28g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.77 (6H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, br).

#### 製造例 50-2

4-ヒドロキシ-6-キノリンカルボニトリル

ビフェニル(10 ml) とジフェニルエーテル(30 ml) の混合物を  $250^\circ\text{C}$ に加熱し、5-(4-シアノフェニルアミノ)メチリデン-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (3.28 g)を加えてそのまま1時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら $80^\circ\text{C}$ まで放冷し、ヘキサン(100 ml)を加えて氷浴下 0.5時間攪拌した。生じた固体を濾取し、ヘキサンの洗浄して、目的物 (1.86g)を黄褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 6.15 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.96-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ).

#### 製造例 50-3

4-クロロ-6-キノリンカルボニトリル

氷冷下攪拌しながら内温  $5-7^\circ\text{C}$ で DMF(9 ml)にオキシ塩化リン (0.518 ml)を加え、室温で 0.5時間攪拌した。氷冷下攪拌しながら4-ヒドロキシ-6-キノリンカルボニトリル (860 mg)を加え、同温で1時間攪拌した。1 N 水酸化ナト

リウム水溶液(18 ml)を加え室温で10分間攪拌した後、濾取、水洗し、薄褐色粉末を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 クロロホルム-メタノール=50/1)で精製して、目的物(800mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 7.62 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=4$  Hz), 8.92 (1H, d,  $J=7$  Hz).

#### 製造例 50-4

##### 4-メトキシ-6-キノリンカルボン酸メチルエステル

4-クロロ-6-キノリンカルボニトリル(910 mg)のメタノール(50 ml)懸濁液に氷浴下攪拌しながら濃硫酸(5 ml)をゆっくり滴下した。この混合物を15時間加熱還流した後、濃硫酸(10 ml)を加えさらに24時間加熱還流した。氷冷下炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、クロロホルムで一回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固し白色固体を得た。これをIPEで粉末化して、目的物(910 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 3.98 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.83 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8.97 (1H, d,  $J=4$  Hz).

#### 製造例 50-5

##### 4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸メチルエステル

4-メトキシ-6-キノリンカルボン酸メチルエステル(910 mg)のDMF(7 ml)溶液に氷浴下攪拌しながら三臭化リン(1.57 ml)を加えた。DMF(7 ml)を追加し80℃で3時間加温した。反応液に水(50 ml)を加え、ついで1N水酸化ナトリウム水溶液で弱塩基性として生成した沈殿を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒 クロロホルム-メタノール=100/0-100/1)により精製して、目的物(420 mg)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.03 (s, 3H), 7.78 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J=7$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J=4$  Hz)

## 製造例 50-6

## 4-(4-フェニルフェニルオキシ)-6-キノリンカルボン酸

60% 水素化ナトリウム(38 mg)をジメチルイミダゾリノン(1 ml)中に懸濁させ、水冷下撹拌しながら4-フェニルフェノール(160 mg)を加えてそのまま0.5時間撹拌した。水冷下に4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸メチルエステル(100 mg)を加え、100 °Cで5時間、さらに140 °Cで3時間撹拌した。反応液に水(10 ml)を加え、酢酸エチルで一回抽出した。水相を1 N 塩酸でpH 4とし、生じた固体を濾取して、目的物(73 mg)を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 6.78 (1H, d, J= 7 Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.72 (2H, d, J= 8 Hz), 7.84 (2H, d, J= 8 Hz), 8.11 (1H, d, J= 8 Hz), 8.29 (1H, d, J= 8 Hz), 8.82 (1H, d, J= 7 Hz), 8.97 (1H, s).

## 製造例 50-7

## 4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸

4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸メチルエステル(6.00 g)をメタノール(60 ml)とテトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、室温で撹拌しながら1 N 水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)を加えてそのまま3時間撹拌した後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を追加して2時間加熱還流した。1 N 塩酸を加えてpH 4とした後、生成した固体を濾取して水およびエーテルで洗浄し4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸(4.65 g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 8.06 (1H, d, J= 7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8 Hz), 8.30 (1H, d, J= 8 Hz), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, d, J= 7 Hz).

## 製造例 50-8

## 4-(4-フェニルベンジルオキシ)-6-キノリンカルボン酸

製造例 50-6 と同様にして、4-ブロモ-6-キノリンカルボン酸(731 mg)から、目的物(1.04 g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 5.49 (2H, s), 7.26 (1H, d, J= 7 Hz), 7.35-7.51 (3H, m)

), 7.64-7.79 (6H, m), 8.04 (1H, d, J= 8 Hz), 8.21 (1H, d, J= 8 Hz), 8.80 (1H, s), 8.86 (1H, d, J= 7 Hz).

#### 製造例 5 1 - 1

3 - (4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 - 1 と同様にして、2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(263mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, s), 3.87(3H, s), 7.39-7.51(3H, m), 7.63-7.72(4H, m), 7.84(1H, d, J=8Hz), 7.92-7.97(2H, m), 8.00(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.30(1H, s)

#### 製造例 5 1 - 2

3 - ( (4 - フェニルフェニル) メチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 - 2 と同様にして、3 - (4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(240mg) から目的物(177mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.55(3H, s), 3.90(3H, s), 4.23(2H, s), 7.20-7.24(2H, m), 7.28-7.57(7H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.30(1H, s)

#### 製造例 5 1 - 3

3 - ( (4 - フェニルフェニル) メチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - ( (4 - フェニルフェニル) メチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(153mg) から目的物(134mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.59(3H, s), 4.23(2H, s), 7.23-7.34(3H, m), 7.42(2H, t, J=7Hz), 7.52-7.61(4H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.

20(1H, s)

製造例 5 2 - 1

3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 6 - 2 と同様にして、2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(200mg) から目的物(220mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 7.38-7.52(4H, m), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.52(1H, s)

製造例 5 2 - 2

3 - ((2 - クロロフェニル) ヒドロキシメチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 3 5 - 5 と同様にして、3 - (2 - クロロベンゾイル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(207mg) から目的物(189mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, s), 3.89(3H, s), 6.51(1H, s), 7.20-7.38(3H, m), 7.68(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.76(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.90(1H, s), 8.51(1H, s)

製造例 5 2 - 3

3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 3 5 - 6 と同様にして、3 - ((2 - クロロフェニル) ヒドロキシメチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル(170mg) から目的物(162mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.47(3H, s), 3.89(3H, s), 4.26(2H, s), 6.69(1H, d, J=7 Hz), 7.02(1H, t, J=7Hz), 7.13(1H, t, J=7Hz), 7.42(1H, d, J=7Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, s)

製造例 5 2 - 4

3-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸メチルエステル(145mg)から目的物(137mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.52(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.17(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.23(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s)

#### 製造例53-1

3-ニトロ-4-プロピル安息香酸

製造例39-1と同様にして、4-プロピル安息香酸(25.0g)と発煙硝酸(60ml)から目的物(31.0g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.02(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.67-1.76(2H, m), 2.94(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.22(1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.59(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

#### 製造例53-2

3-アミノ-4-プロピル安息香酸メチル

3-ニトロ-4-プロピル安息香酸(31.0g)に硫酸(1.0g)とメタノール(300ml)を加え、24時間、加熱還流した。放冷後、反応液に5% Pd-C(0.60g)を加え、水素(常圧)雰囲気下にて6時間、攪拌した。反応液をセライト濾過後、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、トルエンにて抽出した。トルエン層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮すると目的物(28.7g)が褐色油状物として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.00(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.62-1.71(2H, m), 2.50(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.72(2H, brs), 3.88(3H, s), 7.09(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J=7.8$  and  $1.7\text{Hz}$ ).

#### 製造例53-3

## 3-エチル-6-(メトキシカルボニル)-1H-インダゾール

3-アミノ-4-プロピル安息香酸メチル (5.07g) の酢酸 (150ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (2.07g) の水 (5ml) 溶液を5分間で滴下した。20分間攪拌後、濃縮し、残留物にトルエンと飽和重曹水を加えた。分離したトルエン層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を放置すると、部分的に固化した。固体をヘキサンにより洗浄後、乾燥すると目的物 (2.44g) が褐色固体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.43(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.04(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.97(3H, s), 7.75(1H, dd,  $J=8.4$  and  $0.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ).

## 製造例 53-4

## 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-6-(メトキシカルボニル)-1H-インダゾール

製造例 39-5 と同様にして、3-エチル-6-(メトキシカルボニル)-1H-インダゾール (1.84g)、60%水素化ナトリウム (0.36g) および塩化2, 4-ジクロロベンジルから目的物 (3.73g) の粗精製物を得た。この物は精製することなく、次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.42(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.04(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.94(3H, s), 5.65(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.07(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ).

## 製造例 53-5

## 6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-1H-インダゾール

製造例 39-6 と同様にして、未精製の1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-6-(メトキシカルボニル)-1H-インダゾール (3.70g) から目的物 (2.10g) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.29(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.94(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.73(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.65-7.69(2H, m), 7.87(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s).

#### 製造例 5 4 - 1

6-カルバモイル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

GB 2 0 5 1 7 7 A の記述に従い合成した 3-ブロモ-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-ブタノン (2.14g) と 6-アミノニコチンアミド (2.10g) をジメチルホルムアミド (5ml) 中、 $100^\circ\text{C}$  にて 6 4 時間、攪拌した。反応液を濃縮後、残留物を水、トルエンで洗浄後、乾燥し、目的物 (2.00g) の粗精製物を褐色固体として得た。この物はこれ以上精製することなく、次の工程に用いた。

#### 製造例 5 4 - 2

6-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

6-カルバモイル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (2.00g) の粗精製物を濃硫酸 (8.0g) と水 (8.0g) 中、 $100^\circ\text{C}$  にて 1 時間、攪拌した。反応液を放冷後、氷を加え、析出物を濾取後、水で洗浄、乾燥し、目的物 (1.50g) の粗精製物を褐色固体として得た。この物はこれ以上精製することなく、次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.31(3H, s), 4.45(2H, s), 6.88(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61-7.66(1H, m), 7.67(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.63(1H, s).

#### 製造例 5 5

2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 2 6 - 2 と同様にして、5-ブロモ-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (1.06g) から目的物 (330mg) を白色結晶として



得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.80(3H, s), 4.03(3H, s), 8.07(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 5 6 - 1

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b]  
] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステルから目的物 (70 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 4.00(3H, s), 5.72(2H, s), 6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 5 6 - 2

3 - ( (3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (106 mg) から目的物 (111 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.68(3H, s), 4.03(3H, s), 5.88(2H, s), 7.35-7.48(2H, m), 7.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 5 7 - 1

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b]  
] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (63 mg) から目的物 (55 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.52(3H, s), 5.65(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 製造例 5 7 - 2

3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メチル  
- 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - ( ( 3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2  
- イル ) メチル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 -  
カルボン酸メチルエステル ( 9 5 m g ) から目的物 ( 8 2 m g ) を白色結晶とし  
て得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.65(3H, s), 5.90(2H, s), 7.42-7.55(2H, m), 7.81(1H,  
d, J=8Hz), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

## 製造例 5 8 - 1

3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フェニルフェニル ) メチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ]  
チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル

3 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェ  
ン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 4 8 4 m g ) から目的物 ( 2 8 8 m g ) を  
白色結晶として得た。

## 製造例 5 8 - 2

3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フェニルフェニル ) メチル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ]  
チオフェン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - ( ( 3 - クロロ - 4 - フェニルフェニル ) メ  
チル ) - 2 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - カルボン酸メチルエステル (   
2 7 3 m g ) から、目的物 ( 2 3 7 m g ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.55(3H, s), 4.31(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.32-7  
.48(4H, m), 7.62-7.66(2H, m), 7.81(1H, s), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H,  
d, J=8Hz), 8.08(1H, s).

## 製造例 5 9

3 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - メチレンクロリド

製造例 14-1 と同様にして、3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-メタノール (200 mg) から、目的物 (220 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.92(2H, s), 7.39-7.50(2H, m), 7.78-7.83(2H, m).

#### 製造例 60-1

1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール

製造例 39 の-5 と同様にして、6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.475 g)、60%水素化ナトリウム (0.10 g) および臭化 2-クロロ-4-フェニルベンジル (0.70 g) から、目的物 (1.10 g) の粗精製物を得た。この物は精製することなく、次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 2.64(3H, s), 3.94(3H, s), 5.73(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=8.1$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.33-7.38(1H, m), 7.42(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.50-7.53(2H, m), 7.64-7.67(2H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s).

#### 製造例 60-2

6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール

製造例 39 の-6 と同様にして、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール (1.10 g) から目的物 (0.85 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 2.67(3H, s), 5.77(2H, s), 6.91(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.44(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.71(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s).

#### 製造例 61-1

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール

製造例 39 の -5 と同様にして、6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.63 g)、60%水素化ナトリウム (0.13 g) および塩化4-ブromo-2-クロロベンジル (1.30 g) から目的物 (2.00 g) の粗精製物を得た。この物は精製することなく、次の工程に用いた。

#### 製造例 61-2

1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-3-メチル-1H-インダゾール

製造例 39 の -6 と同様にして、未精製の 1-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール (2.00 g) から目的物 (1.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.46(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.68(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.0\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.24(1H, s).

#### 製造例 62-1

3-(4-ブromo-2-クロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

製造例 31-2 と同様にして、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン (1.90 g)、4-ブromo-2-クロロベンゾイルクロリド (2.80 g) および塩化アルミニウム (2.67 g) から目的物 (3.09 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.43(3H, s), 3.924(3H, s), 7.31(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s).

#### 製造例 62-2

3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ[b]フラン

製造例 31-3 と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンゾイル)-

5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (3.09 g) から目的物 (4.00 g) を主成分とする淡黄色油状物を得た。このものは精製することなく、次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 4.01(2H, s), 6.89(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.94(1H, dd,  $J=8.5$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s).

#### 製造例 62-3

3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン

未精製の 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (4.00 g) に、フェニルホウ酸 (1.34 g) のエタノール (3 ml) 溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.40 g)、炭酸ナトリウム (1.59 g)、水 (7.50 g) およびトルエン (30 ml) を加え、80 分間、加熱還流した。放冷後、不溶物をセライト濾過により除き、酢酸エチル、水で洗浄した。濾液に飽和食塩水を加え、有機層を分離した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮すると、目的物を主成分とする油状物 (3.50 g) が得られた。このものは精製することなく、次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 2.44(3H, s), 3.89(3H, s), 4.12(2H, s), 7.09-8.09(11H, m).

#### 製造例 62-4

5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン

製造例 31-4 と同様にして、未精製の 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (3.50 g) から、目的物 (1.22 g) が淡黄色結晶として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 2.48(3H, s), 4.15(2H, s), 7.30(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )

z), 7.36(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.56(1H, dd, J=8.0 and 1.9Hz), 7.57(1H, d, J=8.6Hz), 7.66(2H, d, J=7.4Hz), 7.75(1H, d, J=1.9Hz), 7.82(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.95(1H, d, J=1.5Hz).

### 製造例 6 3

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルベンゾ  
〔b〕フラン

製造例 3 1-4 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (1.15 g) から、目的物 (0.67 g) が淡黄色結晶として得られた。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.44(3H, s), 4.08(2H, s), 7.18(1H, d, J=8.3 Hz), 7.47(1H, dd, J=8.3 and 2.0Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.89(1H, d, J=1.6Hz).

### 製造例 6 4-1

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.68 g) と 2,4-ジクロロベンジルクロリド (3.29 g) から、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.20 g) と 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.00 g) を淡黄色粉末として得た。

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, dd, J=8 and 2Hz)

7.47(1H, d, J=2Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 350 (M+H)<sup>+</sup>

1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル : <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(3H, s), 4.02(3H, s), 5.41(2H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.50(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 350 (M+H)<sup>+</sup>

#### 製造例 6 4 - 2

3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.17 g) から目的物 (1.98 g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 334 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例 6 5 - 1

2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジルアルコール

製造例 1 1 - 2 と同様にして、4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (500 mg) と 2-チオフェンボロン酸 (318 mg) から目的物 (196 mg) を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :

1.93(1H, t, J=8Hz), 4.79(2H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=3Hz),

7.29-7.34(2H, m), 7.46-7.54(2H, m), 7.61(1H, s).

#### 製造例 6 5 - 2

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジルアルコール (196 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

製造例 65-3

3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (148 mg) と 2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(チオフェン-2-イル)ベンゼン (210 mg) から 3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (120 mg) として、1-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (86 mg) として得た。

3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.58(3H, s), 4.00(2H, s), 5.69(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.25-7.36(3H, m), 7.69(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/z$  398 ( $M+1$ )

1-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.68(3H, s), 4.01(2H, s), 5.45(2H, s), 6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.28-7.39(3H, m), 7.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.70(1H, br s), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).



Mass(ESI) : m/z 398 (M+1)

製造例 6 5 - 4

3 - { 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル } - 2 - メチル - 3  
H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 2 と同様にして、3 - { 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)  
} ベンジル } - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カル  
ボン酸メチルエステル ( 7 0 m g ) から目的物 ( 6 1 m g ) を無色結晶として得  
た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H  
, t, J=4Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.59(2H, d, J=4Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz),  
8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 382 (M-1)

mp 247-248 °C

製造例 6 6 - 1

3 - { 2 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ベンジル } - 2 -  
メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステ  
ル

3 - { 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル } - 2 - メチル -  
3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 5 0  
m g , 0 . 1 2 6 m m o l ) の酢酸 ( 1 m L ) 懸濁液に室温下 N - クロロスクシ  
ンイミド ( 1 9 m g , 0 . 1 3 8 m m o l ) を加えた。3 0 分後反応液にジクロ  
ロメタン ( 0 . 5 m L ) を添加し透明溶液とした。4 時間後、さらに N - クロロ  
スクシンイミド ( 1 9 m g , 0 . 1 3 8 m m o l ) を添加した。一晩放置後反応  
液を濃縮した。残渣を p - T L C ( クロロホルム / メタノール = 4 0 / 1 ) で精  
製し、目的物 ( 5 2 m g , 9 5 . 7 % ) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) : 2.56(3H, s), 3.99(2H, s), 5.69(2H, s), 6.64(1H, d, J=8H  
z), 6.89(1H, t, J=4Hz), 7.06(1H, d, J=4Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H,

s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 432 (M+1)

#### 製造例 6 6 - 2

3 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) ベンジル] - 2 -  
メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフエン  
- 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン  
- 5 - カルボン酸メチルエステル (50 mg) から目的物 (33 mg) を無色結  
晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.18(1  
H, d, J=4Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=4Hz), 7.87(1H, s), 8.01(  
1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 416 (M-1)

mp 242-243 °C

#### 製造例 6 7 - 1

2 - クロロ - 4 - ビニルベンジルアルコール

製造例 1 1 - 1 と同様にして、4 - ブロモ - 2 - クロロベンジルアルコール (  
2.0 g) およびトリブチル (ビニル) スズ (3.32 g) から目的物 (1.2  
3 g) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.91(1H, t, J=7Hz), 4.78(2H, d, J=7Hz), 5.30(1H, d, J=  
10Hz), 5.76(1H, d, J=16Hz), 6.65(1H, dd, J=16, 10Hz), 7.30(1H, d, J=8Hz)  
, 7.39-7.47(2H, m).

#### 製造例 6 7 - 2

2 - クロロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ) メチル) - 4 - ビニルベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、2 - クロロ - 4 - ビニルベンジルアルコール (  
600 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

#### 製造例 6 7 - 3

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(478mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-ビニルベンゼン(678mg)から、3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(387mg)として、1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス(264mg)として得た。

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.53(3H, s), 4.00(2H, s), 5.30(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.67(2H, s), 5.73(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.56-6.67(2H, m), 7.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/z$  342 ( $M+1$ )

mp 185-186 °C

1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.66(3H, s), 4.01(2H, s), 5.34(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.43(2H, s), 5.76(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.47(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.61(1H, dd,  $J=16, 10\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, s), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/z$  342 ( $M+1$ )

製造例 67-4

3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,

## 5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (230 mg, 0.67 mmol) の 1, 4-ジオキサン (4.6 mL) 溶液に二酸化白金 (23 mg) を加え常温で接触還元した。6 時間後反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して黒色結晶を得た。これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 40 mL) に付しクロロホルム/酢酸エチル = 5/1 ~ 4/1 で溶出後ジイソプロピルエーテルで結晶化して目的物 (213 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.20(3H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.53(3H, s), 2.60(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  344 ( $M+1$ )

mp 172-173 °C

## 製造例 67-5

3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (209 mg) から目的物 (61 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 1.14(3H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.50(3H, s), 2.59(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14(1H, s), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  328 ( $M-1$ )

mp 194-196 °C

## 製造例 68

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (150 mg) から目的物 (128 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.51(3H, s), 5.32(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.60(2H, s), 5.89(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J=16, 10\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  326 (M-1)

mp 229-230 °C

#### 製造例 69-1

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-メチルベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-メチルベンジルアルコール (259 mg) から目的物 (383 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.35(3H, s), 2.98(3H, s), 5.31(2H, s), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26(1H, s), 7.36(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 69-2

3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (152 mg) と 2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-メチルベンゼン (230 mg) から、3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (74 mg) と 1-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (80 mg) を白色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,

5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.29(3H, s), 2.51(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  330 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, s), 7.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  330 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 製造例 69-3

3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (68 mg) から目的物 (98 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.26(3H, s), 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, s), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  314 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

#### 製造例 70-1

4-ブロモ-1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン

4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (14.48 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (72 ml) 溶液に氷冷下イミダゾール (5.34 g) および tert-ブチルクロロジフェニルシラン (19.8 g) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで2回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒

を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）により、目的物（29.22g）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.10(9H, s), 4.75(2H, s), 7.32-7.50(8H, m), 7.55-7.72(5H, m).

#### 製造例 70-2

1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンゼン

窒素気流下削状マグネシウム(438mg)にテトラヒドロフラン(5ml)を加え、4-ブromo-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン(7.92g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を少量滴下した。反応が開始したのを確認したのち反応溶液をテトラヒドロフラン(6.5ml)で希釈し、60℃に加熱して残りの原料を45分間かけて滴下した。滴下終了後反応溶液をさらに30分間加熱還流し、4-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-3-クロロフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(約0.6M)を得た。

続いて、窒素気流下臭化銅・ジメチルスルフィド錯体(62mg)のヘキサメチルホスホリクトリアミド(0.3ml)懸濁液に1-ヨードペンタン(910mg)を加え60℃に加熱した。ここに上で得られた4-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-3-クロロフェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(5ml)を未反応のマグネシウムを除いたのち10分間かけて滴下した。滴下終了後反応溶液を2時間加熱還流した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え生成物をヘキサンで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）により目的物(914mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.11(9H, s), 1.22-1.40(4H, m), 1.52-1.68(2H, m), 2.52-2.62(2H, m), 4.80(2H, s), 7.07-7.16(2H, m), 7.31-7.48

(6H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.74(4H, m), 7.64-7.74(4H, m).

#### 製造例 70-3

2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジルアルコール

氷冷下 1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンゼン (890 mg) のテトラヒドロフラン (4.5 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 2.4 ml) を加え 2 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製し、目的物 (345 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.21-1.41(4H, m), 1.51-1.66(2H, m), 1.90(1H, br t, J=7Hz), 2.51-2.63(2H, m), 4.74(2H, d, J=7Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.19(1H, s), 7.35(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 70-4

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(n-ペンチル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジルアルコール (333 mg) から目的物 (530 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.44(4H, m), 1.51-1.67(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 2.99(3H, s), 5.31(2H, s), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, s), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 70-5

3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル



製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (230 mg) と 2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(n-ペンチル)ベンゼン (440 mg) から、3-(2-クロロ-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (147 mg) と 1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (176 mg) を淡黄色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19-1.40(4H, m), 1.48-1.64(2H, m), 2.48-2.59(2H, m), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, s), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  386 ( $M+H$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19-1.40(4H, m), 1.50-1.64(2H, m), 2.49-2.61(2H, m), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.40(2H, s), 6.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, s), 7.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  386 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 70-6

3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メ

チルエステル (135 mg) から目的物 (119 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.84(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.13-1.37(4H, m), 1.43-1.60(2H, m), 2.44-2.60(2H, m), 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  370 ( $M-H$ ) $^-$

#### 製造例 71-1

1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-イソブチルベンゼン

製造例 70-2 と同様にして、4-ブromo-1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼンとヨウ化イソブチルから目的物 (1.644 g, 76%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.10(9H, s), 1.75-1.96(1H, m), 2.44(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.80(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.30-7.46(6H, m), 7.56-7.74(5H, m).

#### 製造例 71-2

2-クロロ-4-イソブチルベンジルアルコール

製造例 70-3 と同様にして、1-((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-イソブチルベンゼン (1.71 g) から目的物 (568 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.74-1.95(1H, m), 1.18(1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.44(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.75(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, s), 7.35(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 71-3

2-クロロ-4-イソブチル-1-((メタンシルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-イソブチルベンジルアルコール (293 mg) から目的物 (458 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.75-1.96(1H, m), 2.48(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.00(3H, s), 5.31(2H, s), 7.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, s), 7.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 7 1 - 4

3 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび 1 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (212 mg) と 2 - クロロ - 4 - イソブチル - 1 - ((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン (390 mg) から、3 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (124 mg) と 1 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (152 mg) を淡黄色粉末として得た。

3 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.71-1.90(1H, m), 2.40(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  372 ( $M+H$ ) $^+$

1 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(6H, d  $J=7\text{Hz}$ ), 1.71-1.92(1H, m), 2.42(2H, d  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 5.41(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24(1H, s), 7.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/e 372 (M+H)<sup>+</sup>

製造例 7 1 - 5

3 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - イソブチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (116 mg) から目的物 (122 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.82(6H, d, J=7Hz), 1.68-1.89(1H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8H).

Mass(ESI) : m/e 356 (M-H)<sup>-</sup>

製造例 7 2 - 1

1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル) - 2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチル) ベンゼン

製造例 7 0 - 2 と同様にして、4 - ブロモ - 1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル) - 2 - クロロベンゼンとヨウ化シクロヘキシルメチルから目的物 (797 mg, 56%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.82-1.75(11H, m), 1.11(9H, s), 2.45(2H, d, J=7Hz), 4.79(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.31-7.48(6H, m), 7.61(1H, d, J=8Hz), 7.63-7.73(4H, m).

製造例 7 2 - 2

2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチル) ベンジルアルコール

製造例 7 0 - 3 と同様にして、1 - ((tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル) - 2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチル) ベンゼン (1.03 g) から目的物 (378 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.82-1.74(11H, m), 1.87(1H, br t, J=7Hz), 2.44(2H, d, J=7Hz), 4.74(2H, d, J=7Hz), 7.04(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, s), 7.34(1H, d,

J=8Hz).

#### 製造例 7 2 - 3

2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジルアルコール (3 6 5 m g) から目的物 (5 4 3 m g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.80-1.75(11H, m), 2.46(2H, d, J=7Hz), 2.99(3H, s), 5.30(2H, s), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, s), 7.38(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 7 2 - 4

3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1 7 0 m g) と 1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2 2 9 m g) と 2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン (4 6 9 m g) から、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1 7 0 m g) と 1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2 2 2 m g) を淡黄色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.80-1.74(11H, m), 2.40(2H, d, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.64(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 6.86(1H, d, J=8Hz), 7.21(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>

1 - (2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル) - 2-メチル-1  
H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.80-1.75(11H, m), 2.43(2H, d, J=7Hz), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.04(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 412 (M+H)<sup>+</sup>

#### 製造例 7 2 - 5

3 - (2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル) - 2-メチル-3  
H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル) - 2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (156 mg) から目的物 (180 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.78-1.68(11H, m), 2.42(2H, d, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 396 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例 7 3 - 1

4-ブロモ-1 - ((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 2-クロロベンゼン

製造例 7 0 - 1 と同様にして、4-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (4.42 g) から目的物 (6.10 g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.12(6H, s), 0.95(9H, s), 4.71(2H, s), 7.37-7.50(3H, m).

#### 製造例 7 3 - 2

4 - ((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 3-クロロベンズ

## アルデヒド

窒素気流下 4-ブromo-1-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン (4.03 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に -60°C で n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (1.6 M, 8.3 ml) を加え 45 分間攪拌した。反応液をいったん 0°C まで昇温したのち再び -40°C に冷却し、1-ホルミルピペリジン (1.63 g) を 3 分間かけて滴下した。その後反応液を 0°C まで 2 時間かけて昇温した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え生成物をヘキサンで 2 回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) により、目的物 (2.49 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.16(6H, s), 0.98(9H, s), 4.83(2H, s), 7.70-7.86(3H, m), 9.96(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 283 (M-H)<sup>-</sup>

## 製造例 73-3

(E)-1-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンゼン

窒素気流下 4-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-3-クロロベンズアルデヒド (571 mg) およびベンジルホスホン酸ジエチルエステル (502 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 混合溶液に室温で水素化ナトリウム (鉍物油中 70%, 81 mg) を加え 40°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 50/1) により、目的物 (448 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.14(6H, s), 0.97(9H, s), 4.80(2H, s), 7.03(1H, d, J=16 Hz), 7.10(1H, d, J=16 Hz), 7.26-7.58(8H, m).

## 製造例 7 3 - 4

(E) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジルアルコール

製造例 7 0 - 3 と同様にして、(E) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンゼン (7 4 5 m g) から目的物 (4 2 2 m g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.91(1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.79(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.24-7.55(8H, m).

## 製造例 7 3 - 5

(E) - 2 - クロロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ) メチル) - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、(E) - 2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジルアルコール (4 1 2 m g) から目的物 (5 8 3 m g) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.01(3H, s), 5.34(2H, s), 7.02(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.27-7.61(8H, m).

## 製造例 7 3 - 6

(E) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび (E) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 5 0 m g) と (E) - 2 - クロロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ) メチル) - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンゼン (5 1 8 m g) から (E) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (1 6 3 m g) と (E) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 -



2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(194mg)を白色粉末として得た。

(E)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル  
:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.68(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.16-7.62(7H, m), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  418 ( $M+H$ ) $^+$

(E)-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル  
:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.44(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.19-7.64(8H, m), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  418 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 73-7

(E)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、(E)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(158mg)から目的物(149mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.52(3H, s), 5.63(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16-7.48(6H, m), 7.53-7.63(2H, m), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  402 ( $M-H$ ) $^-$

#### 製造例 74-1

## 2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸

4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (10.01 g) を 12.5% 硫酸 (400 ml) に 70°C に加熱して均一に溶かしたのち氷冷した。この懸濁液に 8°C 以下で亜硝酸ナトリウム水溶液 (4.24 g/水 12 ml) を 5 分間かけて滴下した。5 分後この溶液を 80°C の水 (500 ml) 中に徐々に注ぐと激しく発泡して赤色溶液になった。反応溶液をさらに 80°C で 1 時間攪拌した。放冷したのち生成物をエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて希塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち少量のジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ目的物 (6.32 g) を橙色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 6.79(1H, dd,  $J=8$  and 2Hz), 6.88(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  171 ( $M-H$ ) $^-$

## 製造例 74-2

## 4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル

2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (695 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) 溶液に炭酸カリウム (1.67 g) および臭化ベンジル (1.73 g) を加え室温で 14 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え生成物をエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちジイソプロピルエーテル/ヘキサンから再結晶し、目的物 (1.13 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 5.09(2H, s), 5.32(2H, s), 6.87(1H, dd,  $J=8$  and 2Hz), 7.05(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.29-7.50(10H, m), 7.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  353 ( $M+H$ ) $^+$

## 製造例 74-3

## 4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸

4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸ベンジルエステル (1.12 g) にエタノール (8.8 ml)、1,4-ジオキサン (2.2 ml)、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 ml) を加え 70 °C で 1.5 時間攪拌した。溶媒を留去したのち残渣に水を加えて溶かしエーテルで洗浄した。この水層を 1 N塩酸で酸性にし、析出した沈殿を濾取して目的物 (810 mg) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.20(2H, s), 7.06(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.18(1H, d, J=2Hz), 7.29-7.50(5H, m), 7.82(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 261 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例 74-4

##### 4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール

窒素気流下 4-ベンジルオキシ-2-クロロ安息香酸 (788 mg) のテトラヒドロフラン (7.9 ml) 溶液に室温でボラン・ジメチルスルフィド錯体 (10.0 M, 0.6 ml) を滴下し 2.5 時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷したのち 1 N塩酸 (1.5 ml) を注意深く滴下し 30 分間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物 (778 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.83(1H, br t, J=7Hz), 4.70(2H, d, J=7Hz), 5.05(2H, s), 6.88(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.01(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.46(6H, m).

#### 製造例 74-5

##### 4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルクロリド

製造例 14-1 と同様にして、4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルアルコール (523 mg) から目的物 (639 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 4.67(2H, s), 5.05(2H, s), 6.87(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.02(1H, d, J=2Hz), 7.28-7.44(6H, m).

#### 製造例 74-6

##### 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(229mg)と4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジルクロリド(509mg)から、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(130mg)と1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(141mg)を淡黄色粉末として得た。

3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.62(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.72(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.30-7.42(5H, m), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  422 ( $M+H$ ) $^+$

1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.66(3H, s), 4.01(3H, s), 5.02(2H, s), 5.38(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.75(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.28-7.47(5H, m), 7.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  422 ( $M+H$ ) $^+$

製造例 74-7

3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチ

ルエステル (116 mg) から目的物 (110 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.39(3H, s), 5.08(2H, s), 5.51(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.28-7.45(5H, m), 7.85(2H, s).

Mass(ESI) :  $m/e$  406 ( $M-H$ ) $^-$

#### 製造例 75-1

3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルと1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (145 mg) と2-クロロ-4-メトキシベンジルブロミド (215 mg) から、3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (62 mg) と1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (62 mg) を白色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.52(3H, s), 3.77(3H, s), 4.00(3H, s), 5.61(2H, s), 6.65(2H, s), 6.97(1H, s), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  346 ( $M+H$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.65(3H, s), 3.78(3H, s), 4.01(3H, s), 5.38(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/e 346 (M+H)<sup>+</sup>

製造例 7 5 - 2

3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 7 8 m g ) から目的物 ( 8 3 m g ) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.50(3H, s), 3.55(3H, s), 5.53(2H, s), 6.58(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 330 (M-H)<sup>-</sup>

製造例 7 6 - 1

2 - クロロ - 4 - イソプロポキシ安息香酸イソプロピルエステル

製造例 7 4 - 2 と同様にして、2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ安息香酸 ( 5 0 0 m g ) とヨウ化イソプロピル ( 1 . 1 8 g ) から目的物 ( 8 3 9 m g ) を淡褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.36(12H, m), 4.59(1H, m), 4.59(1H, m), 5.24(1H, m), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz).

製造例 7 6 - 2

2 - クロロ - 4 - イソプロポキシベンジルアルコール

氷冷下 2 - クロロ - 4 - イソプロポキシ安息香酸イソプロピルエステル ( 6 7 5 m g ) のエーテル ( 6 . 8 m l ) 溶液に水素化リチウムアルミニウム ( 1 0 0 m g ) を加えそのまま 2 時間攪拌した。この反応液に氷冷下水 ( 0 . 8 m l ) 、 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 8 m l ) 、 水 ( 2 . 4 m l ) を順に滴下したのち室温で 3 0 分間攪拌、さらにエーテル、水を加え有機層を分離した。水層からさらに生成物をエーテルで抽出し、有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物 ( 5 1 3 m g ) を茶色油状

物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.32(6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.97(1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.52(1H, m), 4.70(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.78(1H, dd,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 7 6 - 3

##### 2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルクロリド

氷冷下 2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルアルコール (401 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液にピリジン (0.5 ml)、塩化チオニル (0.18 mg) を順に加えそのまま 1 時間攪拌した。反応液に水を加え生成物をヘキサンで 3 回抽出した。有機層をまとめて 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し目的物 (353 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.32(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.52(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.65(2H, s), 6.76(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.91(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

#### 製造例 7 6 - 4

3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (194 mg) と 2-クロロ-4-イソプロポキシベンジルクロリド (340 mg) から、3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (73 mg) と 1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (80 mg) を白色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.29(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 4.47(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  374 ( $M+H$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-1H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.30(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 4.48(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.35(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.64(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  374 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 76-5

3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(67mg)から目的物(66mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 1.23(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50(3H, s), 4.60(1H, sept,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  358 ( $M-H$ ) $^-$

#### 製造例 77-1

4-(n-ブトキシ)-2-クロロ安息香酸n-ブチルエステル

製造例 74-2と同様にして、2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸(500mg)とヨウ化n-ブチル(1.28g)から目的物(839mg)を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.98(6H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.48(4H, m), 1.76(4H, m), 3.99(2H,



t, J=6Hz), 4.30(2H, t, J=6Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, s), 7.86(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 77-2

4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルアルコール

後述する製造例 80-2 と同様にして、4-(n-ブトキシ)-2-クロロ安息香酸 n-ブチルエステル (835 mg) から目的物 (513 mg) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.98(3H, t, J=6Hz), 1.48(2H, m), 1.76(2H, m), 1.86(1H, t, J=6Hz), 3.95(2H, t, J=6Hz), 4.71(2H, d, J=6Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 77-3

4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルクロリド

製造例 14-1 と同様にして、4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルアルコール (475 mg) から目的物 (505 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.98(3H, t, J=7Hz), 1.38-1.56(2H, m), 1.68-1.82(2H, m), 3.95(2H, t, J=7Hz), 4.67(2H, s), 6.78(1H, dd, J=8 and 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 77-4

3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (230 mg) と 4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジルクロリド (443 mg) から、3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (105 mg) と 1-(4-(n-ブトキシ)-

)-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(111mg)を淡黄色粉末として得た。3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.96(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38-1.54(2H, m), 1.65-1.81(2H, m), 2.52(3H, s), 3.90(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI): m/e 388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

1-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.95(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38-1.53(2H, m), 1.66-1.81(2H, m), 2.65(3H, s), 3.92(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.01(3H, s), 5.37(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.67(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI): m/e 388 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 製造例 77-5

3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(90mg)から目的物(90mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 0.90(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30-1.48(2H, m), 1.57-1.71(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.54(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI): m/e 372 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

#### 製造例 78-1

2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)安息香酸シクロヘキシルメチルエステル

製造例 74-2 と同様にして、2-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸 (500 mg) と臭化シクロヘキシルメチル (1.23 g) から目的物 (1.14 g) を淡褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.08(4H, m), 1.26(6H, m), 1.78(12H, m), 3.78(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.12(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.96(1H, s), 7.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 78-2

2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジルアルコール

後述する製造例 80-2 と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)安息香酸シクロヘキシルメチルエステル (1.13 g) から目的物 (903 mg) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.85-1.90(11H, m), 3.44(1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.73(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.70(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 78-3

2-クロロ-4-((シクロヘキシル)メチルオキシ)ベンジルクロリド

製造例 76-3 と同様にして、2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジルアルコール (855 mg) から目的物 (844 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.82-1.91(11H, m), 3.72(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.66(2H, s), 6.78(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 78-4

3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルと1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-

2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (194 mg) と 2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジルクロリド (403 mg) から、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (58 mg) と 1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (36 mg) を無色油状物として得た。

3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90-1.90(11H, m), 2.52(3H, s), 3.69(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.62(2H, s), 6.95(1H, s), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  428 ( $M+H$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.92-1.92(11H, m), 2.64(3H, s), 3.69(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.00(3H, s), 5.37(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.65(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  428 ( $M+H$ ) $^+$

製造例 78-5

3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル) オキシ) ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチ

ル) オキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 5 3 m g ) から目的物 ( 5 3 m g ) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 0.90-1.82(11H, m), 2.50(3H, s), 3.76(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  412 (M-H) $^-$

#### 製造例 7 9 - 1

2 - クロロ - 4 - ( ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジニル ) アミノ ) エチル ) オキシ ) ベンズアルデヒド

2 - ( N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチルアミノ ) ピリジン ( 3 . 8 7 g ) の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 9 m l ) 溶液に水素化ナトリウム ( 6 0 % in oil, 1 . 1 2 g ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物に 2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアルデヒド ( 4 . 4 3 g ) を加えて 3 日間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し水洗した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出して有機層を合し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1 ) で精製し、目的物 ( 3 . 3 0 g ) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) : 3.13(3H, s), 4.01(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.28(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.60(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 6.90(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.48(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 10.00(1H, s).

#### 製造例 7 9 - 2

2 - クロロ - 4 - ( ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジニル ) アミノ ) エチル ) オキシ ) ベンジルアルコール

2 - クロロ - 4 - ( ( 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジニル ) アミノ ) エチル ) オキシ ) ベンズアルデヒド ( 4 3 8 m g ) のエタノール ( 3 m l ) 溶液に

室温下水素化ほう素ナトリウム (5.8 mg) を加え 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (1.5 ml) を滴下して過剰の試薬を分解したのち全体を酢酸エチルで希釈した。さらに飽和重曹水を加えて中和し、生成物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を纏めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を留去し目的物 (4.37 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.12(3H, s), 3.97(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.17(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.70(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.58(1H, dd,  $J=8$  and  $5\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.46(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  293 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 79-3

2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジルクロリド

製造例 76-3 と同様にして、2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジルアルコール (5.57 mg) から目的物 (6.62 mg) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.13(3H, s), 3.99(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.19(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.65(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.58(1H, dd,  $J=8$  and  $5\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

#### 製造例 79-4

3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (290mg) と 2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル-クロリド (577mg) から、3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (156mg) と 1-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (160mg) を無色油状物として得た。

3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.51(3H, s), 3.11(3H, s), 3.95(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 4.14(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.60(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.55(1H, dd,  $J=8$  and  $5\text{Hz}$ ), 6.63(2H, s), 7.02(1H, s), 7.44(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  466 ( $M+H$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.64(3H, s), 3.11(3H, s), 3.95(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.01(3H, s), 4.15(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.35(2H, s), 6.45-6.60(3H, m), 6.68(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.44(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  466 ( $M+H$ ) $^+$

製造例 79-5

3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(143 mg)から目的物(114 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.50(3H, s), 3.03(3H, s), 3.87(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.13(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.50-6.65(3H, m), 6.82(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  450 ( $\text{M-H}$ ) $^-$

#### 製造例 80-1

2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(1.25 g)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に氷冷下ナトリウムチオメトキシド(459 mg)を加えそのまま2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により目的物(835 mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 80-2

2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール

氷冷下水素化リチウムアルミニウム(139 mg)のテトラヒドロフラン(8 ml)懸濁液に2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルエステル(80



6 mg) を滴下しそのまま 1 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈したのち 1 N 塩酸 (10 ml) を滴下し、生成物をエーテルで 3 回抽出した。有機層をまとめて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、目的物 (725 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.92(1H, br t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.48(3H, s), 4.73(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 80-3

2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-(メチルチオ)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール (687 mg) から目的物 (1.02 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 3.00(3H, s), 5.30(2H, s), 7.15(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 80-4

3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (573 mg) と 2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-(メチルチオ)ベンゼン (955 mg) から、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (457 mg) と 1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (402 mg) を白色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.44(3H, s), 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 6.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.96(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  362 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.45(3H, s), 2.65(3H, s), 4.01(3H, s), 5.39(3H, s), 6.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  362 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

#### 製造例 80-5

3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (146 mg) から目的物 (184 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.45(3H, s), 2.50(3H, s), 5.60(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  346 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

#### 製造例 81-1

3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

氷冷下 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (148 mg) のジクロロメタン (2.8 ml) 溶液に  $m$ -クロロ過安息香酸 (81 mg)

を加えそのまま1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのち残渣にアセトニトリルを加えて結晶化させ、目的物(118mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.55(3H, s), 2.71(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  378 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 8.1-2

3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(112mg)から目的物(112mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.54(3H, s), 2.76(3H, s), 5.67(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.88(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  362 ( $M-H$ ) $^-$

#### 製造例 8.2-1

2-クロロ-4-(メタンスルホニル)-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 1.4-1と同様にして、2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジルアルコール(457mg)とメタンスルホニルクロリド(261mg)から目的物(737mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 3.31(3H, s), 3.33(3H, s), 5.42(2H, s), 7.85(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s).

## 製造例 82-2

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例14-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)と2-クロロ-4-(メタンスルホニル)-1-(メタンスルホニルオキシ)メチルベンゼン(344mg)から、3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(233mg)を白色結晶として、1-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(25mg)を白色結晶として得た。

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.56(3H, s), 3.03(3H, s), 3.99(3H, s), 5.72(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

1-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.70(3H, s), 3.10(3H, s), 4.03(3H, s), 5.62(2H, s), 6.62-6.70(1H, m), 7.75-8.12(4H, m).

## 製造例 82-3

3-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン

酸メチルエステル (236 mg) から目的物 (199 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.53(3H, s), 3.25(3H, s), 5.70(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 83-1

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ニトロベンゼン  
製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-ニトロベンジルアルコール (2.5 g) とメタンスルホニルクロリド (1.68 g) から目的物 (3.56 g) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 8.79(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

#### 製造例 83-2

3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.00 g) と 2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ニトロベンゼン (3.06 g) から、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.02 g) を白色結晶として、1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (330 mg) を淡褐色結晶として得た。

3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.55(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.97(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.08(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.16(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.33(1H, s).

1 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.51(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.53(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.01(1H, dd,  $J=2, 8$ Hz), 8.10(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.39(1H, d,  $J=2$ Hz).

### 製造例 83-3

3 - (4-アミノ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (705 mg) をエタノール (6 ml) に懸濁させ、還元鉄 (437 mg)、酢酸 (1.01 ml) を添加して2時間加熱還流した。その後還元鉄 (218 mg)、酢酸 (1.01 ml) を追加してさらに1時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、不溶物をエタノールで洗浄して濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを添加し、水層をアルカリ性にした。ここで目的物が一部析出したのでこれを濾取し、濾液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。中和の際に析出した目的物はメタノール/クロロホルム (1/4) 混合溶媒に溶解させ、濾過した。二つの濾液を合わせて減圧濃縮し、目的物 (608 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.53(3H, s), 3.75(2H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.40(1H, dd,  $J=2, 8$ Hz), 6.54(1H, dd,  $J=1, 8$ Hz), 6.72(1H, d,  $J=1$ Hz), 8.02(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.12(1H, d,  $J=8$ Hz).

### 製造例 83-4

3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(100mg)をメタノール(1ml)に溶解させ、ベンズアルデヒド(39mg)、塩化亜鉛(49mg)、水素化シアノほう素ナトリウム(23mg)を添加した。室温で2時間攪拌した後、15分間加熱還流した。ベンズアルデヒド(16mg)、塩化亜鉛(21mg)、水素化シアノほう素ナトリウム(10mg)を追加し、室温でさらに1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを添加して析出した淡黄色結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物(120mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.52(3H, s), 3.98(3H, s), 4.17(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.27(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.56(2H, s), 6.34(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.66(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.25-7.37(5H, m), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 83-5

3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(4-(ベンジルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(103mg)から目的物(82mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.48(3H, s), 4.22(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.44(2H, s), 6.43(2H, s), 6.58-6.63(1H, m), 6.68(1H, s), 7.17-7.25(1H, m), 7.27-7.30(4H, m), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 84-1

3-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 8 4-4 と同様にして、3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (100 mg) と n-ブチルアルデヒド (37 mg) から目的物 (87 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 0.93(3H, t, J=8Hz), 1.37-1.48(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.55(3H, s), 4.00(2H, q, J=7Hz), 3.72(1H, br s), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6.32(1H, dd, J=2, 8Hz), 6.57(1H, d, J=8Hz), 6.60(1H, d, J=2Hz), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 8 4-2

3-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(n-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (75 mg) から目的物 (54 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.88(3H, t, J=8Hz), 1.23-1.40(2H, m), 1.42-1.53(2H, m), 2.49(3H, s), 2.92(2H, q, J=7Hz), 5.45(2H, s), 5.93(1H, t, J=7Hz), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.44(1H, d, J=8Hz), 6.63(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 8 5-1

3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (100 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド溶液 (0.123 ml) と水素化シアノほう素ナトリウム (29 mg) を添加し、室温で1時間撹拌した。



その後 37%ホルムアルデヒド溶液 (0.123 ml) と水素化シアノほう素ナトリウム (29 mg) を追加し、反応液が中性になるまで酢酸を添加して、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にヘキサンを添加して析出した淡黄色結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物 (97 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, s), 2.90(6H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 6.42(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 85-2

3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (90 mg) から目的物 (65 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.50(3H, s), 2.87(6H, s), 5.48(2H, s), 6.78(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 86-1

3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (150 mg) を 1, 2-ジクロロエタン (1.5 ml) に溶解させ、室温で無水酢酸 (148 mg) と酢酸 (87 mg) を添加し、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、析出した白色結晶を

濾取、水洗、減圧乾燥して目的物（139mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.12(3H, s), 2.52(3H, s), 3.40(1H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 86-2

3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル（123mg）から目的物（116mg）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.03(3H, s), 2.50(3H, s), 5.55(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 87-1

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル（150mg）をピリジン（1.5ml）に溶解させ、室温でメタンスルホニルクロリド（114mg）のピリジン（0.5ml）溶液を添加し、1時間加熱還流した。その後室温でメタンスルホニルクロリド（114mg）のピリジン（0.5ml）溶液を追加し、室温で終夜放置した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷水を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを添加して結晶を洗浄、濾取、減圧乾燥し、目的物（101mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, s), 3.04(3H, s), 3.97(3H, s), 5.60(2H, s), 6.

10(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.20(1H, d, J=3Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.87(1H, s).

#### 製造例 87-2

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(92mg)から目的物(88mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48(3H, s), 3.01(3H, s), 5.55(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 88

3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(300mg)から目的物(258mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 5.70(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.04(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, s).

#### 製造例 89-1

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒド

製造例 70-3と同様にして、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-3-クロロベンズアルデヒド(228mg)から目的物(112mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(1H, br.s), 4.88(2H, br.s), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 9.98(1H, s).

## 製造例 89-2

3-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンズアルデヒド

製造例 14-1 と同様にして、3-クロロ-4-(ヒドロシメチル)ベンズアルデヒド (393 mg) から (577 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.12(3H, s), 5.40(2H, s), 7.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 9.98(1H, s).

## 製造例 89-3

3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.60 g) と 3-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンズアルデヒド (3.72 g) から、3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを無色結晶 (1.71 g) として、1-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (1.40 g) として得た。

3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.73(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.94(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/z$  344 ( $M+1$ )

mp 189-191 °C

1-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4

5-b) ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 5.50(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.55(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.64(1H, br d,  $J=8$  Hz), 8.00(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8$  Hz), 8.18(1H, d,  $J=8$  Hz), 9.95(1H, s).

Mass(ESI):  $m/z$  344 (M+1)

#### 製造例 89-4

3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg) から目的物 (202 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.53(3H, s), 5.70(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.75(1H, d,  $J=8$  Hz), 8.01(1H, d,  $J=8$  Hz), 8.09(1H, s), 8.16(1H, d,  $J=8$  Hz), 9.96(1H, s).

Mass(ESI):  $m/z$  328 (M-1)

mp 188-192 °C

#### 製造例 90-1

3-〔2-クロロ-4-〔(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル〕ベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.582 mmol)、チアゾリジン-2, 4-ジオン (82 mg、0.698 mmol)、ピペリジン (25 mg、0.291 mmol) のエタノール (4 ml) 懸濁液を一夜加熱還流した。反応液を冷却した後析出した結晶を濾取し、目的物 (189 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.54(3H, s), 3.85(3H, s), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d,  $J$

=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.74(1H, s), 7.82(1H, s), 8.02(1H, d, J=8Hz),

8.17(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 441 (M-1)

mp >300°C

#### 製造例 9 0 - 2

3 - [2-クロロ-4-[(2, 4-ジオキソ-1, 3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-[2-クロロ-4-[(チアゾリジン-2, 4-ジオン-5-イリデン)メチル]ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(80mg)から目的物(63mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.51(3H, s), 5.67(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s), 7.84(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 427 (M-1)

mp >300°C

#### 製造例 9 1 - 1

2-クロロ-4-フルオロベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4と同様にして、2-クロロ-4-フルオロ安息香酸(5.00g)から目的物(4.20g)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.92(1H, br s), 4.75(2H, br d), 6.99(1H, dt, J=2.8Hz), 7.12(1H, dd, J=2.8Hz), 7.47(1H, t, J=7Hz).

#### 製造例 9 1 - 2

2-クロロ-4-フルオロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 1 4 - 1と同様にして、2-クロロ-4-フルオロベンジルアルコール

(400 mg) とメタンスルホニルクロリド (314 mg) から目的物 (572 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.02(3H, s), 5.30(2H, s), 7.03(1H, dt,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 9 1 - 3

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (150 mg) と 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンゼン (206 mg) から、3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (100 mg) を白色結晶として、1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (55 mg) を淡黄色結晶として得た。

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.70(1H, dt,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.85(1H, dt,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.65(3H, s), 4.02(3H, s), 5.40(2H, s), 6.50(1H, dt,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, dt,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 製造例 9 1 - 4

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (90 mg) から目的物 (75 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.67(1H, dt, J=1, 8Hz), 7.11(1H, dt, J=1, 8Hz), 7.60(1H, dd, J=2, 8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

## 製造例 9 2 - 1

2, 4, 6 - トリクロロベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4 と同様にして、2, 4, 6 - トリクロロ安息香酸 (5.00 g) から目的物 (4.14 g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.04(1H, br s), 4.91(2H, s), 7.36(2H, s).

## 製造例 9 2 - 2

2, 4, 6 - トリクロロ - 1 - ((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、2, 4, 6 - トリクロロベンジルアルコール (300 mg) とメタンスルホニルクロリド (179 mg) から目的物 (407 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 3.08(3H, s), 5.48(2H, s), 7.42(2H, s).

## 製造例 9 2 - 3

2 - メチル - 3 - (2, 4, 6 - トリクロロベンジル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステルおよび 2 - メチル - 1 - (2, 4, 6 - トリクロロベンジル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (150 mg) と 2, 4, 6 - トリクロ



ロ-1-( (メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンゼン (250mg) から、  
2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -3H-イミダゾ〔4,  
5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (129mg) を白色結晶と  
して、2-メチル-1-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -1H-イミダゾ  
〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (100mg) を淡黄  
色結晶として得た。

2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -3H-イミダゾ〔4,  
5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.46(3H, s), 4.00(3H, s), 5.79(2H, s), 7.39(2H, s), 7.  
97(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

2-メチル-1-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -1H-イミダゾ〔4,  
5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.73(3H, s), 4.00(3H, s), 5.56(2H, s), 7.34(1H, d,  $J=8$   
Hz), 7.44(2H, s), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 9 2-4

2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル) -3H-イミダゾ〔4,  
5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベン  
ジル) -3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステ  
ル (94mg) から目的物 (83mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.50(3H, s), 5.71(2H, s), 7.72(2H, s), 7.92(1H, d,  $J$   
 $=8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 9 3-1

2, 3, 4-トリクロロベンジループロミド

2, 3, 4-トリクロロトルエン (2.00g) を四塩化炭素 (20ml) に  
溶解させ、2, 2'-アゾビス (2, 4-ジメチル-4-メトキシバレロニトリ  
ル) (158mg) を添加し、N-ブロモスクシンイミド (2.00g) を添加

した。2時間加熱還流した後、ヘキサン(20ml)を添加し、氷冷しながら30分間攪拌した。濾過し、濾紙上の不溶物を少量のヘキサンで洗浄し、濾液を合わせて減圧濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを添加し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、目的物と2, 3, 4-トリクロロトルエンとの混合物(2.40g)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.57(2H, s), 7.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 9 3-2

2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび2-メチル-1-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)と2, 3, 4-トリクロロベンジル-ブロミド(1.44g)から、2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(196mg)を白色結晶として、2-メチル-1-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(82mg)を淡褐色結晶として得た。

2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.65(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

2-メチル-1-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 製造例 9 3 - 3

2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (185 mg) から目的物 (156 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.52(1H, d, J=8Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

## 製造例 9 4 - 1

2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4 と同様にして、2, 4-ジクロロ-5-フルオロ安息香酸 (125 g) から目的物 (100 g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.96(1H, t, J=7Hz), 4.73(2H, d, J=7Hz), 7.35(1H, d, J=9Hz), 7.40(1H, d, J=7Hz).

## 製造例 9 4 - 2

2, 4-ジクロロ-5-フルオロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 1 4 - 1 と同様にして、2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジルアルコール (300 mg) とメタンスルホニルクロリド (194 mg) から目的物 (404 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 3.08(3H, s), 5.27(2H, s), 7.32(1H, d, J=9Hz), 7.49(1H, d, J=7Hz).

## 製造例 9 4 - 3

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび、1-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg) と 2, 4-ジクロロ-5-フルオロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン (314 mg) から、3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (234 mg) を白色結晶として、1-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (86 mg) を淡黄色結晶として得た。

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.57(3H, s), 4.00(3H, s), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=9$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.08(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.17(1H, d,  $J=8$ Hz).

1-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.28(1H, d,  $J=9$  Hz), 7.55(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.56(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.12(1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 製造例 94-4

3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (215 mg) から目的物 (198 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.55(3H, s), 5.58(2H, s), 6.82(1H, d,  $J=9$ Hz), 7.95(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.00(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.12(1H, dd,  $J=1, 8$ Hz).

#### 製造例 95-1

2-クロロ-4-ヨードベンジル-ブロミド

製造例 93-1 と同様にして、2-クロロ-4-ヨードトルエン (5.10 g

)から目的物(5.83g)を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 4.52(2H, s), 7.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s).

#### 製造例 95-2

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例14-2と同様にして、2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150mg)と2-クロロ-4-ヨードベンジルーブロミド(780mg)から、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(163mg)と1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(108mg)を淡褐色粉末として得た。

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.62(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, s), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.65(3H, s), 4.03(3H, s), 5.38(2H, s), 6.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 95-3

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,

## 5-b) ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (160 mg) から目的物 (115 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.34(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, s), 8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

## 製造例 96-1

## 2, 5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)チオフェン

製造例 76-2 と同様にして、2, 5-ジクロロチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル (835 mg) から目的物 (718 mg) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.70 (1H, t, J=6Hz), 4.58(2H, d, J=6Hz), 6.88(1H, s).

## 製造例 96-2

## 2, 5-ジクロロ-3-((メタンスルホニルオキシ)メチル)チオフェン

製造例 14-1 と同様にして、2, 5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)チオフェン (300 mg) とメタンスルホニルクロリド (206 mg) から目的物 (384 mg) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 3.02(3H, s), 5.12(2H, s), 6.90(1H, s).

## 製造例 96-3

## 3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (150 mg) と2, 5-ジクロロ-3-((メタンスルホニルオキシ)メチル)チオフェン (225 mg) から、3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イ

ミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (87mg) を白色結晶として、1-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (59mg) を淡黄色結晶として得た。

3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.64(3H, s), 4.03(3H, s), 5.42(2H, s), 6.66(1H, s), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

1-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.70(3H, s), 4.02(3H, s), 5.20(2H, s), 6.30(1H, s), 7.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 96-4

3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (77mg) から目的物 (67mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.60(3H, s), 5.43(2H, s), 6.94(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 97-1

3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび、1-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200mg) と 6-クロロピペロニル

ークロリド (236 mg) から、3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (169 mg) を白色結晶として、1-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (75 mg) を白色結晶として得た。

3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s), 5.91(2H, s), 6.23(1H, s), 6.89(1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

1-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.67(3H, s), 4.02(3H, s), 5.33(2H, s), 5.94(2H, s), 5.99(1H, s), 6.92(1H, s), 7.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 97-2

3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (160 mg) から目的物 (144 mg) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.46(3H, s), 5.47(2H, s), 6.00(2H, s), 6.11(1H, s), 7.19(1H, s), 7.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 98-1

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)キノリン (300 mg) とメタンスルホニルクロリド (89 mg) から 2-クロロ-3-(メタンスルホニルオキシ)メチル)キノリンと 2-クロロ-3-(クロロ



メチル)キノリンの混合物(377mg)を淡黄色粉末として得た。これは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

#### 製造例 98-2

3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)と2-クロロ-3-((メタンスルホニルオキシ)メチル)キノリン(313mg、2-クロロ-3-(クロロメチル)キノリンとの混合物)から、3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(112mg)を淡黄色結晶として、1-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(100mg)を淡黄色結晶として得た。

3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.63(3H, s), 3.97(3H, s), 5.80(2H, s), 7.39(1H, s), 7.50(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

1-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.70(3H, s), 4.03(3H, s), 5.59(2H, s), 7.10(1H, s), 7.49-7.62(3H, m), 7.70-7.78(1H, m), 8.02-8.20(2H, m).

#### 製造例 98-3

3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダ

ゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(100mg)から目的物(90mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.60(3H, s), 5.74(2H, s), 7.58(1H, t, J=7Hz), 7.70(1H, s), 7.80(1H, t, J=8Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz), 8.00(2H, t, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

製造例 99-1

3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(150mg)と2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(226mg)から、3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(129mg)を白色結晶として、1-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(129mg)を白色結晶として得た。

3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz).

1-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.67(3H, s), 4.03(3H, s), 5.49(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.40(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.53(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.76(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 製造例 99-2

3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (119 mg) から目的物 (103 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.53(3H, s), 5.69(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.60(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.02(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.03(1H, s), 8.15(1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 製造例 100-1

3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび1-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (150 mg) と1-ブロモナフタレン-2-イルメチル-プロミド (259 mg) から、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1122 mg) を白色結晶として、1-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (198 mg) を白色結晶として得た。

3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.50(3H, s), 3.97(3H, s), 5.92(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.56(1H, t,  $J=8$ Hz), 7.64(2H, dt,  $J=1, 8$ Hz), 7.77(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.08(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.17(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.37(1H, d,  $J=8$ Hz).

1 - (1-ブロモナフタレン-2-イルメチル) - 2-メチル-1H-イミダゾ  
[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.67(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.53-7.60(2H, m), 7.68(2H, dt,  $J=2, 7$ Hz), 7.81(1H, d), 8.07(1H, d), 8.36(1H, d,  $J=7$ Hz).

#### 製造例 100-2

3 - (1-ブロモナフタレン-2-イルメチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ  
[4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3 - (1-ブロモナフタレン-2-イルメチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (105 mg) から目的物 (81 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.51(3H, s), 5.83(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.62(1H, t,  $J=8$ Hz), 7.75(1H, t,  $J=8$ Hz), 7.86(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.96(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.03(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.17(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.31(1H, d,  $J=8$ Hz).

#### 製造例 101

3 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (400 mg) と 4-ブロモ-2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン (689 mg) から、3 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (400 mg) を白色粉末として、1

— (4-ブromo-2-クロロベンジル) — 2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (250 mg) を淡黄色粉末として得た。

3- (4-ブromo-2-クロロベンジル) — 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.25(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.61(1H, s), 8.08(1H, d,  $J=8$ Hz), 8.16(1H, d,  $J=8$ Hz).

Mass(ESI) :  $m/z$  396 (M+1)

1- (4-ブromo-2-クロロベンジル) — 2-メチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.64(3H, s), 4.01(3H, s), 5.49(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.29(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.53(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.65(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8$ Hz).

Mass(ESI) :  $m/z$  396 (M+1)

#### 製造例 102-1

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-4-オキシド

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (4.29 g) のクロロホルム (43 ml) 溶液に  $m$ -クロロ過安息香酸 (80%, 7.55 g) を室温で加え 1 時間加熱還流した。室温まで放冷後反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1) で精製し、さらに酢酸エチルで粉末化して目的物 (4.61 g) を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.46(3H, s), 2.52(3H, s), 6.93(1H, d,  $J=5$ Hz), 7.98(1H, d,  $J=5$ Hz).

#### 製造例 102-2

5-クロロ-2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-4-オキシド (

4. 45 g) のクロロホルム (4. 5 ml) およびオキシ塩化リン (2.5. 4 ml) の混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した後、減圧下に濃縮乾固した。残渣を氷 (7.5 g) に注ぎ、氷冷下にアンモニア水で中和した。室温で 30 分間攪拌後、析出した固体を濾取、水洗して目的物 (3. 66 g) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.49(3H, s), 2.52(3H, s), 7.08(1H, s).

#### 製造例 102-3

5-ブロモ-2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

製造例 9-1 と同様にして、6-クロロ-2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (3. 6 g) から目的物 (4. 07 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.44-2.57(6H, overlapped with DMSO-d<sub>6</sub>), 7.20(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 226 (M-1)

#### 製造例 102-4

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

後述する製造例 110-4 と同様にして、5-ブロモ-2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (4. 02 g) から目的物 (2. 44 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.72(3H, s), 2.80(3H, s), 3.49(1H, br s), 4.02(3H, s), 7.91(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 206 (M+1)<sup>+</sup>

#### 製造例 102-5

3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

2, 7-ジメチル-1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (625 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) 懸濁

液に氷冷下水素化ナトリウム（鉍物油中70%、125mg）を加え、30分間攪拌した。この反応混合物に1-ブロモナフタレン-2-イルメチル-ブロミド（1.05g）を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル（12ml）を加え、沈殿を濾取し、目的物（1.35g）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.49(3H, s), 2.75(3H, s), 3.98(3H, s), 5.91(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49-7.83(4H, m), 8.00 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  426 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

#### 製造例102-6

3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル（1.34g）から目的物（1.01g）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.82(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-8.00(5H, m), 8.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  408, 410 ( $M-1$ )<sup>-</sup>

#### 製造例103-1

3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例102-6と同様にして、2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル（550mg）と4-ブロモ-2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン（963mg）から目的物（950mg）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例103-2

3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ  
〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2,  
7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチル  
エステル(950mg)から目的物(870mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ).

#### 製造例104

3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕  
ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例26-2と同様にして、5-ブromo-3-(2,4-ジクロロベンジル)  
)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンから、目的物を淡黄色  
粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.63(2H, s), 6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI):  $m/e$  350 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例105-1

3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ  
〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例102-6と同様にして、2,7-ジメチルイミダゾ〔4,5-b〕ピ  
リジン-5-カルボン酸メチルエステル(500mg)と2-クロロ-1-(  
メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-ニトロベンゼン(777mg)から目  
的物(759mg)を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 2.54(3H, s), 2.65(3H, s), 3.83(3H, s), 5.68(2H, s), 6.8  
2(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90(1H, s), 8.08(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 8.42(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

#### 製造例105-2



3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ  
〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,  
7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチル  
エステル(755mg)から目的物(681mg)を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 2.62(3H, s), 5.69(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.40(1H, d, J=2Hz).

#### 製造例106-1

2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

2,6-ジブロモ-3-ニトロピリジン(5.00g)のエタノール(10m  
l)懸濁液に室温でアンモニア/エタノール溶液(6.8M、15ml)を加え  
、反応容器を密閉して室温で19時間攪拌した。反応混合物に水(25ml)を  
加え、沈殿を濾取しエタノールで洗浄した。これをエタノール(55ml)に懸  
濁させて加熱したのち放冷し、沈殿を濾取して目的物(3.19g)を黄色粉末  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.89(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 8.25(2H, br  
s).

Mass(ESI) : m/e 216, 218 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例106-2

2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン(23.9g)の酢酸(48m  
l)懸濁液に無水酢酸(48ml)、硫酸(2.9ml)を加え65℃で40分  
間加熱すると、いったん均一になったのち間もなく生成物が沈殿し懸濁液となっ  
た。反応混合物を放冷したのち冷水(480ml)中に注ぎ30分間攪拌した。  
沈殿を濾取し、水洗して粗生成物を得た。これをエーテル(60ml)に懸濁さ  
せたのち濾取して、目的物(27.2g)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.54(3H, s), 7.33(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, d, J=8Hz), 9

.95(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 258, 260 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例 106-3

6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-シアノベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン

2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (3.21 g) を乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (16 ml) に溶解し、氷冷化に水素化ナトリウム (60%油中, 326 mg) を加えて30分間攪拌した。同温で2-クロロ-4-シアノベンジルブロミド (2.34 g) の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、目的物 (4.17 g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.17(3H, s), 5.39(2H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.69(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 106-4

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-シアノベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン (21.8 g) のエタノール (33 ml) -酢酸 (8.3 ml) 混合溶液に室温で鉄粉 (2.29 g) を加え2時間加熱還流した。反応溶液を放冷し、不溶物を濾過して除いた。溶媒を留去し、残渣にジクロロメタンを加え生成物を抽出した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 30/1) により、目的物 (1.90 g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=8Hz), 7.75(1H, s), 7.87(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 361, 363 (M+H)<sup>+</sup>

製造例 106-5

3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (546 mg) から目的物 (482 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.54(3H, s), 3.98(3H, s), 5.70(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/e 341 (M+H)<sup>+</sup>

製造例 106-6

3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (67 mg) から目的物 (39 mg) を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 5.68(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 325 (M-H)<sup>-</sup>

製造例 107-1

2-クロロ-4-フェニルトルエン

製造例 11-2 と同様にして、2-クロロ-4-ヨードトルエン (2.3 g) から目的物 (1.9 g) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 7.23-7.60(8H, m).

製造例 107-2

2-クロロ-4-フェニルベンジル-ブロミド

製造例 93-1 と同様にして、2-クロロ-4-フェニルトルエン (3.6 g) から目的物 (3.22 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.64(2H, s), 7.35-7.63(8H, m).

mp 73-74 °C

#### 製造例 107-3

6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン

製造例 106-3 と同様にして、2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (1.0 g) と 2-クロロ-4-フェニルベンジルーブロミド (1.1 g) から目的物 (1.6 g) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.25(3H, br s), 5.42(2H, br s), 7.32-7.70(9H, m), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 458 (M-H)

#### 製造例 107-4

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

製造例 106-4 と同様にして、6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン (3.56 g) から目的物 (2.80 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.55(7H, m), 7.68(1H, s), 7.92(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 414 (M+1)

#### 製造例 108-1

6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン

製造例 106-3 と同様にして、2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (2.00 g) と 2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)

メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (2.33 g) から目的物 (2.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.20(3H, br s), 5.40(2H, br s), 7.53(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, br s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 108-2

5-ブromo-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

製造例 106-4 と同様にして、6-ブromo-2-(N-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン (2.60 g) から目的物 (1.55 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, br s), 7.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  406 ( $M+1$ )

mp 106-107 °C

#### 製造例 108-3

3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-ブromo-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (1.50 g) から目的物 (1.47 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 3.99(3H, s), 5.71(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 109-1

2-アミノ-6-ブromo-3-ニトロピリジン臭化水素酸塩

2-アミノ-6-クロロ-3-ニトロピリジン (20.2 g) を 30% 臭化水素/酢酸溶液 (100 ml) に懸濁させ 90 °C で攪拌した。4 時間後 30% 臭化

水素／酢酸溶液（１００ｍｌ）を追加した後、さらに１時間９０℃で攪拌した。  
その後反応混合物中に臭化水素ガスを少しずつ導入しながらさらに１００℃で８時間攪拌を続けた。反応混合物を放冷し、沈殿を濾取してヘキサンで洗浄し目的物（３３．０ｇ）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 7.63(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz).

#### 製造例 109-2

##### 2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン

製造例 106-2 と同様にして、2-アミノ-6-ブロモ-3-ニトロピリジン臭化水素酸塩（５０．０ｇ）と無水酢酸（１００ｍｌ）から目的物（４０．７ｇ）を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 7.34(1H, d, J=8Hz), 8.34(1H, d, J=8Hz), 9.98(1H, br s).

Mass(ESI) : m/e 260 (M-1)<sup>+</sup>

#### 製造例 109-3

##### 5-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ〔４，５-ｂ〕ピリジン

製造例 106-4 と同様にして、2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン（４．０ｇ）から目的物（２．４８ｇ）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.51(3H, s), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 210(M-1)

mp 239-241 °C

#### 製造例 109-4

##### 2-メチル-1H-イミダゾ〔４，５-ｂ〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

オートクレーブ中に酢酸パラジウム（１．１８ｇ）、１，３-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（２．３１ｇ）、５-ブロモ-2-メチル-1H-イミダゾ〔４，５-ｂ〕ピリジン（３．７２ｇ）を入れN,N-ジメチルホルムアミド（１８．６ｍｌ）、メタノール（１４．９ｍｌ）、トリエチルアミン（５．４

m l) を加えて 10 気圧の一酸化炭素雰囲気下 85 °C で 14 時間攪拌した。反応溶液を放冷し、溶媒を留去したのち残渣にメタノール (60 m l) を加えて加熱し、不溶物を熱いまま濾去した。濾液を濃縮し、目的物 (2.95 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.82(3H, s), 4.05(3H, s), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  192 ( $M+1$ ) $^+$

#### 製造例 110-1

6-ブロモ-2-(N-(2,4-ジクロロベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン

製造例 106-3 と同様にして、2-(アセトアミド)-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (10.0 g) と 2,4-ジクロロベンジルクロリド (8.3 g) から目的物 (11.71 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.20(3H, br s), 5.33(2H, br s), 7.24(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.68(3H, m), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 110-2

5-ブロモ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン

製造例 106-4 と同様にして、6-ブロモ-2-(N-(2,4-ジクロロベンジル)アセトアミド)-3-ニトロピリジン (11.7 g) から目的物 (4.27 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 5.50(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/e$  370, 372 ( $M+H$ ) $^+$

#### 製造例 111-1

3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール

製造例 7 4 - 4 と同様にして、3-クロロ-4-メチル安息香酸 (2.5. 0 g) から目的物 (2 3. 0 g) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 4.65(2H, s), 7.14(1H, d, J=8Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.36(1H, s)

#### 製造例 1 1 1 - 2

##### 3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド

3-クロロ-4-メチルベンジルアルコール (2. 0 0 g) とトリエチルアミン (8. 9 m l) のジメチルスルフォキサイド (1 0 m l) 溶液に氷冷下で三酸化硫黄-ピリジン錯体 (4. 4 7 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけてエーテルで抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して、目的物 (1. 4 0 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.46(3H, s), 4.65(2H, s), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 9.92(1H, s)

#### 製造例 1 1 1 - 3

##### 2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)トルエン

製造例 7 3 - 3 と同様にして、3-クロロ-4-メチルベンズアルデヒド (1. 4 0 g) とベンジルホスホン酸ジエチルエステル (2. 2 7 g) から目的物 (1. 5 5 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.38(3H, s), 7.00(1H, d, J=16Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.18-7.53(8H)

#### 製造例 1 1 1 - 4

##### 2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジルプロミド

製造例 9 3 - 1 と同様にして、2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)トルエン (1. 3 5 g) から目的物 (3 0 9 m g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.61(2H, s), 7.01(1H, d, J=16Hz), 7.14(1H, d, J=16Hz), 7.24-7.57(8H)



## 製造例 112-1

3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.37g) をメタノール/クロロホルム=1/4 (24ml) に溶解し、酸化白金 (IV) (169mg) を添加した。常圧の水素雰囲気下で4時間攪拌した後、酸化白金 (IV) (169mg) を追加し、常圧の水素雰囲気下でさらに6時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/クロロホルム=1/3で溶出した。目的物の画分を減圧濃縮して目的物 (1.92g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.53(3H, s), 2.88(4H, s), 4.01(3H, s), 5.64(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.89(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.12-7.30(6H, m), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 製造例 112-2

3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.89g) から目的物 (1.79g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.50(4H, s), 2.84(3H, s), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.15-7.20(5H, m), 7.43(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 製造例 113-1

3-クロロ-4-メチル安息香酸エチルエステル

製造例 7 4 - 2 と同様にして、3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸 (28.7 g) から目的物 (28.7 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.39(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.43(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02(1H, s)

#### 製造例 1 1 3 - 2

4 - ブロモメチル - 3 - クロロ安息香酸エチルエステル

製造例 9 3 - 1 と同様にして、3 - クロロ - 4 - メチル安息香酸エチルエステル (28.7 g) から目的物 (39.9 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.39(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s)

#### 製造例 1 1 3 - 3

6 - ブロモ - 2 - (N - (4 - カルボエトキシ - 2 - クロロベンジル) アセタミド) - 3 - ニトロピリジン

製造例 1 0 6 - 3 と同様にして、2 - アセタミド - 6 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン (24.7 g) と 4 - ブロモメチル - 3 - クロロ安息香酸エチルエステル (44.8 g) から目的物 (40.91 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.20(3H, s), 4.40(2H, q,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.40(2H, s), 7.16-8.22(5H)

#### 製造例 1 1 3 - 4

5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

製造例 1 0 6 - 4 と同様にして、2 - [N - アセチル - N - (2 - クロロ - 4 - (エトキシカルボニル) ベンジル)] アミノ - 6 - ブロモ - 3 - ニトロピリジン (40.8 g) から目的物 (32.0 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.38(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.36(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.57(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s)

## 製造例 113-5

3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

ボンベロールにおいて5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(4.92g)をN,N-ジメチルホルムアミド(27.6ml)およびt-ブタノール(21.7ml)の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン(2.84g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.59g)、酢酸パラジウム(II)(865mg)を添加した。封管し、10気圧の一酸化炭素雰囲気下で85℃に加熱しながら24時間攪拌した。トリエチルアミン(1.42g)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(795mg)、酢酸パラジウム(II)(433mg)を順に追加し、再度封管して10気圧の一酸化炭素雰囲気下で85℃に加熱しながら12時間攪拌した。反応液を濾過し、残渣をクロロホルムで洗浄した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール/クロロホルム=1/49で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル(50ml)を添加して湯浴上で加熱し、室温で攪拌しながら放冷した。析出した結晶を濾取し、目的物(3.61g)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.50(3H, s), 4.28(2H, q, J=7Hz), 5.08(2H, s), 6.70(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.03(2H, m), 8.14(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 114-1

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

製造例76-2と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(15.0g)から目的物(11.5g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.46(3H, s), 4.47(2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.32(1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.48(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 366, 368.

#### 製造例 114-2

3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(12.7g)から目的物(9.95g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.50(3H, s), 3.86(3H, s), 4.46(2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.31(1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 5.59(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, s), 8.02(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 346(M+H), 691(2M+H), 713(2M+Na).

#### 製造例 114-3

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(3.6g)と塩化メタンスルホニル(1.43g)から目的物(4.2g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) : 2.54(3H, s), 3.00(3H, s), 4.00(3H, s), 5.16(2H, s), 5.68(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.51(1H, s), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 424(M+H), 446(M+Na).

#### 製造例 114-4

3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

後述する実施例118と同様にして、3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(2.8g)から目的物(1.94g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.01(2H, s), 5.69(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.91-7.01(3H, m), 7.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25-7.34(2H, m), 7.55(1H, s), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 422(M+H).

#### 製造例114-5

3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(1.94g)から目的物(1.54g)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.50(3H, s), 5.08(2H, s), 5.64(2H, s), 6.52(1H, br peak), 6.89-7.03(3H, m), 7.23-7.34(3H, m), 7.64(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 406(M-H).

#### 製造例115-1

3-(2-クロロ-4-(ジメチルアミノメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

後述する製造例116-1と同様にして、3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)とジメチルアミ

ン塩酸塩 (115 mg) から目的物 (128 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.25(6H, s), 2.52(3H, s), 3.40(2H, s), 3.99(3H, s),  
5.67(2H, s), 6.58(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(1H, s),  
8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 373(M+H).

#### 製造例 115-2

3-(2-クロロ-4-(ジメチルアミノメチル)ベンジル)-2-メチル-3  
H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(ジメチルアミノメチル)  
)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カル  
ボン酸メチルエステル (120 mg) から目的物 (116 mg) を淡黄色結晶と  
して得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.45-2.61(9H, m), 4.04(2H, br peak), 5.63(2H, s),  
6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.74(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 357(M-H).

#### 製造例 116-1

3-(2-クロロ-4-(イミダゾール-1-イル)メチル)ベンジル)-2  
-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエ  
ステル

3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-  
2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエ  
ステル (300 mg) のジクロロメタン (6.0 ml) 溶液にイミダゾール (1  
93 mg) を加えて室温で一夜攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムにて  
抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧  
下に濃縮乾固した。残渣をジエチルエーテルにて洗浄、ろ取することにより、目  
的物 (213 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 5.08(2H, s), 5.65(2H, s);  
6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.84-6.93(2H, m), 7.11(1H, s), 7.21(1H, s),  
7.53(1H, s), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 396(M+H).

#### 製造例 116-2

3-(2-クロロ-4-((イミダゾール-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((イミダゾール-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (235 mg) から目的物 (204 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.50(3H, s), 5.21(2H, s), 5.58(2H, s),  
6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00(1H, s), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26(1H, s),  
7.47(1H, s), 7.93(1H, s), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 380.1(M-H).

#### 製造例 117-1

3-(2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 116-1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg) とピペリジン (80 mg) から目的物 (174 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.36-1.48(2H, m), 1.48-1.64(4H, m), 2.27-2.40(4H, m),  
2.54(3H, s), 3.40(2H, s), 4.00(3H, s), 5.66(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, s), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI) m/e : 413.2(M+H).

製造例 117-2

3-(2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(169mg)から目的物(153mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.45(2H, br peak), 1.64(4H, br peak), 2.54(3H, s), 2.79(4H, br peak), 4.02(2H, br peak), 5.62(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 399.3(M+H).

製造例 118-1

3-(2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

後述する実施例 118と同様にして、3-(2-クロロ-4-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)とチオフェノール(62mg)から目的物(182mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.50(3H, s), 4.00(3H, s), 4.01(2H, s), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.15-7.30(5H, m), 7.36(1H, s), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 438.

製造例 118-2

3-(2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

3-(2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル)-2-メチル-3



H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (217 mg) から目的物 (191 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.47(3H, s), 4.21(2H, s), 5.58(2H, s),  
6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11-7.22(2H, m), 7.22-7.34(4H, m), 7.53(1H, s),  
8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI) m/e : 422(M-H).

#### 製造例 119-1

3-(4-(ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (400 mg) のジメチルホルムアミド (8.0 ml) 懸濁液に氷冷下に水素化ナトリウム (51 mg) と臭化ベンジル (277 mg) を加え同温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣にクロロホルムと炭酸水素ナトリウムを加え分液した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール=50:1にて溶出) にて精製し、目的物 (322 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.53(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(2H, s), 4.55(2H, s),  
5.66(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26-7.41(5H, m),  
7.46(1H, s), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI) m/e : 436.

#### 製造例 119-2

3-(4-(ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-(4-(ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (352 mg) から目的物 (232 mg) を淡黄色結

晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 4.51(4H, s-like), 5.62(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24-7.40(5H, m), 7.53(1H, s), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 420(M-H).

#### 製造例 120-1

5-ブロモ-3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

製造例 4-7 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (6.0 g) から目的物 (5.3 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95-8.09(2H, m)

MS(ESI)  $m/e$  : 378, 380, 382.

#### 製造例 120-2

5-ブロモ-3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

室温下、5-ブロモ-3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (2.75 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.66 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.37 g) と1, 2-フェニレンジアミン (781 mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を同条件にて一晩放置した後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液した。一部析出した固体をろ取後、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。先程ろ取した固体と残渣を合わせ、エーテルにて洗浄してアミド体 (2.97 g) を得た。

得られたアミド体 (2.97 g) のエタノール (100 ml) 懸濁液に、p-

トルエンスルホン酸一水和物 (150 mg) を加え、48 時間加熱還流後、残渣をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて分液した。水層をクロロホルム-メタノール混合液 (10 : 1) にてさらに抽出した後、有機層を合し、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧留去した。残渣を、酢酸エチルにて洗浄、ろ取することにより目的物 (2.39 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.52(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.17-7.26(2H, m), 7.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.65(2H, m), 7.97-8.06(2H, m), 8.33(1H, s)

MS(ESI)  $m/e$  : 450, 452, 454.

#### 製造例 120-3

3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 26-2 と同様にして、5-ブロモ-3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.85 g) から目的物 (1.38 g) を淡黄色結晶として得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.58(3H, s), 3.86(3H, s), 5.68(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.17-7.27(2H, m), 7.55-7.66(2H, m), 7.98-8.09(2H, m), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.35(1H, s)

MS(ESI)  $m/e$  : 430(M-H).

#### 製造例 120-4

3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (300 mg) から目的物 (260 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.58(3H, s), 5.70(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.21-7.31(2H, m), 7.60-7.69(2H, m), 7.98-8.06(2H, m),  
8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.37(1H, s)

MS(ESI)  $m/e$  : 416(M-H).

#### 製造例 1 2 1 - 1

2-メチル-3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (325 mg)、ヨウ化メチル (107 mg)、炭酸カリウム (198 mg) 及びジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で一夜攪拌後、減圧下に濃縮乾固した。残渣をクロロホルムに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で一回ずつ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をエーテル中ですりつぶして目的物 (282 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.60(3H, s), 3.85(3H, s), 4.01(3H, s), 5.78(2H, s),  
6.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27-7.44(3H, m), 7.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.76-7.84(1H, m), 7.95(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 446(M+H).

#### 製造例 1 2 1 - 2

2-メチル-3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、2-メチル-3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (268 mg) から目的物 (215 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.59(3H, s), 3.88(3H, s), 5.74(2H, s),  
6.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20-7.40(2H, m), 7.59-7.80(3H, m),  
7.98-8.13(2H, m), 8.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 430(M-H).

#### 製造例 1 2 2 - 1

3 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2-メチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (100mg) から 3 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (20mg) と 1 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (20mg) をともに褐色粉末として得た。

3 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.88(3H, s), 4.10(3H, s), 5.69(2H, s),  
7.20-7.80(4H), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

1 - ( (ベンズイミダゾール-2-イル) メチル) - 2-メチル-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.30(3H, s), 3.83(3H, s), 5.66(2H, s),  
7.18-7.88(6H)

#### 製造例 1 2 2 - 2

3 - [ (1-エチルベンズイミダゾール-2-イル) メチル] - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 2 1 - 1 と同様にして、3 - [ (ベンズイミダゾール-2-イル) メ

チル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸  
メチルエステル ( 3 8 0 m g ) とヨウ化エチル ( 1 9 4 m g ) から目的物 ( 1 9  
2 m g ) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.08(3H, t, J=7.5Hz), 2.85(3H, s), 4.04(3H, s),  
4.51(2H, q, J=7.5Hz), 5.83(2H, s), 7.23-7.38(3H, m), 7.71-7.80(1H, m),  
8.02(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 350(M+H).

#### 製造例 1 2 2 - 3

3 - [ ( 1 - エチルベンズイミダゾール - 2 - イル ) メチル ] - 2 - メチル - 3  
H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - [ ( 1 - エチルベンズイミダゾール - 2 - イ  
ル ) メチル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カル  
ボン酸メチルエステル ( 2 2 6 m g ) から目的物 ( 1 1 0 m g ) を淡黄色結晶と  
して得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.33(3H, t, J=7.5Hz), 2.68(3H, s),  
4.53(2H, q, J=7.5Hz), 5.91(2H, s), 7.14(1H, t, J=8Hz),  
7.24(1H, t, J=8Hz), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, d, J=8Hz),  
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 334(M-H).

#### 製造例 1 2 3 - 1

2 - クロロ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) トルエン

製造例 1 1 - 2 と同様にして、2 - クロロ - 4 - ヨードトルエン ( 7 . 8 9 g )  
) とチオフェン 2 - ホウ酸 ( 4 . 8 g ) から目的物 ( 6 . 5 0 g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.38(3H, s), 7.07(1H, dd, J=5.4Hz),  
7.22(1H, d, J=8Hz), 7.24-7.30(2H), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.60(1H, s)

#### 製造例 1 2 3 - 2

2 - クロロ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ベンジルブロミド

製造例 9 3 - 1 と同様にして、2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)トルエン (1. 0 0 g) から目的物 (1. 3 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 4.61(2H, s), 7.09(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.30-7.52(4H), 7.63(1H, s)

#### 製造例 1 2 3 - 3

6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)アセタミド)-3-ニトロピリジン

製造例 1 0 6 - 3 と同様にして、2-アセタミド-6-ブロモ-3-ニトロピリジン (1. 2 4 g) と 2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジルブロミド (1. 3 5 g) から目的物 (1. 6 0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.24(3H, br. s), 5.39(2H, br. s), 7.09(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.29-7.34(2H), 7.50(1H, br. d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62(1H, br. d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 2 3 - 4

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン

製造例 1 0 6 - 4 と同様にして、6-ブロモ-2-(N-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)アセタミド)-3-ニトロピリジン (8 3 6 mg) から目的物 (6 4 7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.52(3H, br. s), 5.56(2H, s), 6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.26-7.42(4H), 7.67(1H, s), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 2 3 - 5

3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 2 6 - 2 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (4. 7 g) から目的物 (4. 0 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(3H, s),  
6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, dd,  $J=5, 4\text{Hz}$ ), 7.22-7.37(3H, m),  
7.67(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/e$  : 398.0(M+H).

#### 製造例 1 2 4 - 1

3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ  
ゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 0 2 - 5 と同様にして、2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-  
b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (9 0 0 mg) から目的物 (1  
4 8 g) を無色結晶として得た。

mp 202-204 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.58(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.70(2H, s),  
6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23-7.45(4H, m), 7.51(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s),  
7.99(1H, s)

MS(ESI)  $m/z$  : 406(M+1).

#### 製造例 1 2 4 - 2

3 - [2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル] - 2, 7-ジメチ  
ル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-  
b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2. 8 5 g) から目的物 (4.  
6 0 g) を無色結晶として得た。

mp 160-164 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.57(3H, s), 2.75(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s),  
6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.25-7.35(3H, m),  
7.67(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

MS(ESI)  $m/z$  : 412(M+1).

#### 製造例 1 2 5 - 1



3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(1.45g)から目的物(1.33g)を無色結晶として得た。

mp>250 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.55(3H, s), 2.64(3H, s), 5.64(2H, s),

6.56(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.54(4H, m), 7.62-7.67(2H, m), 7.84-7.89(2H, m)

MS(ESI) m/z : 392(M+1).

製造例125-2

3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(2.0g)から目的物(1.81g)を無色結晶として得た。

mp>250 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.53(3H, s), 2.64(3H, s), 5.61(2H, s),

6.55(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, t, J=4Hz), 7.49(1H, dd, J=8, 1Hz),

7.58(1H, s), 7.60(1H, br s), 7.87(2H, s)

MS(ESI) m/z : 396(M-1).

製造例126-1

3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例66-1と同様にして、3-[2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-

5-カルボン酸メチルエステル (2.55 g) から目的物 (1.72 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.55(3H, s), 2.74(3H, s), 3.98(3H, s), 5.60(2H, s),  
6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
7.21(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s)

MS(ESI)  $m/z$  : 446(M+1).

#### 製造例 126-2

3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル]-2,  
7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-[2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル]-2,  
7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.23 g) から目的物 (1.08 g)  
) を無色結晶として得た。

mp>250 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.53(3H, s), 2.63(3H, s), 5.60(2H, s),  
6.54(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.42(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ),  
7.49(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.84-7.88(2H, m)

MS(ESI)  $m/z$  : 430(M-1).

#### 製造例 127-1

2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)安息香酸メチルエステル

製造例 80-1 と同様にして、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル  
(1 g) から目的物 (438 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.29-1.51(4H, m),  
1.64-1.76(2H, m), 2.96(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.90(3H, s),  
7.14(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 127-2

4-ベンジルチオ-2-クロロ安息香酸メチルエステル

製造例 80-1 と同様にして、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (1 g) から目的物 (908 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.91(3H, s), 4.19(2H, s), 7.15(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ),  
7.23-7.43(6H, m), 7.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 127-3

2-クロロ-4-エチルチオ安息香酸メチルエステル

製造例 80-1 と同様にして、4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (3.65 g) から目的物 (2.01 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.37(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.01(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
3.91(3H, s), 7.15(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ),  
7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 128-1

2-クロロ-4-(*n*-ペンタンチオ)ベンジルアルコール

製造例 80-2 と同様にして、2-クロロ-4-(*n*-ペンタンチオ)安息香酸メチルエステル (430 mg) から目的物 (354 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.29-1.49(4H, m),  
1.60-1.72(2H, m), 1.89(1H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.91(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ),  
4.74(2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, br s),  
7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 128-2

4-ベンジルチオ-2-クロロベンジルアルコール

製造例 80-2 と同様にして、4-ベンジルチオ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (900 mg) から目的物 (787 mg) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.88(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.11(3H, s), 4.73(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ),  
4.19(2H, s), 7.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.21-7.32(6H, m), 7.36(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 128-3

## 2-クロロ-4-エチルチオベンジルアルコール

製造例 80-2 と同様にして、2-クロロ-4-エチルチオ安息香酸メチルエステル (2.0 g) から、目的物 (1.69 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.32(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.92(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
2.95(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.74(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ),  
7.30(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

## 製造例 129-1

2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(n-ペンタンチオ)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジルアルコール (350 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

## 製造例 129-2

4-ベンジルチオ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-2-クロロベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、4-ベンジルチオ-2-クロロベンジルアルコール (350 mg) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

## 製造例 129-3

2-クロロ-4-エチルチオ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)ベンゼン

製造例 14-1 と同様にして、2-クロロ-4-エチルチオベンジルアルコール (1.66 g) から目的物を得た。精製せずにそのまま次の反応に用いた。

## 製造例 130-1

3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (273mg) から 3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶 (207mg) として、1-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (293mg) として得た。

3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル：

mp 64-65 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.46(4H, m),  
1.59-1.70(2H, m), 2.54(3H, s), 2.89(2H, t, J=7.5Hz), 4.00(3H, s),  
5.63(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz),  
7.34(1H, d, J=1Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 418(M+1).

1-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.26-1.47(4H, m),  
1.59-1.71(2H, m), 2.65(3H, s), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 4.01(3H, s),  
5.39(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 1Hz),  
7.35(1H, br s), 7.56(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 418(M+1).

製造例 130-2

3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (554 mg) から 3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶 (592 mg) として、1-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (495 mg) として得た。

3-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]-ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

mp 140-142 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.51(3H, s), 4.00(3H, s), 4.09(2H, s), 5.61(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.31(5H, m), 7.34(1H, br s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 438(M+1).

1-[4-(ベンジルチオ)-2-クロロ]ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル :

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(3H, s), 4.00(3H, s), 4.10(2H, s), 5.38(2H, s), 6.38(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, br d, J=8Hz), 7.20-7.31(5H, m), 7.36(1H, br s), 7.51(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 438(M+1).

製造例 130-3

3-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.57 g) から 3-(2-クロロ-

4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶(1.21g)として、1-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス(947mg)として得た。

3-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

mp 116-117 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.31(3H, t, J=7.5Hz), 2.54(3H, s),

2.92(2H, q, J=7.5Hz), 4.00(3H, s), 5.63(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz),

7.01(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.34(1H, d, J=1Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz),

8.14(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z: 376(M+1).

1-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル:

mp 150-151 °C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.32(3H, t, J=7.5Hz), 2.66(3H, s),

2.93(2H, q, J=7.5Hz), 4.02(3H, s), 5.39(2H, s), 6.41(1H, d, J=8Hz),

7.02(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.36(1H, d, J=1Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz),

8.07(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z: 376(M+1).

#### 製造例 131-1

3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7と同様にして、3-[2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(200mg)から目的物(182mg)を無色結晶として得

た。

mp 178-179 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.83(3H, t, J=7.5Hz), 1.19-1.41(4H, m),  
1.49-1.62(2H, m), 2.51(3H, s), 2.97(2H, t, J=7.5Hz), 5.57(2H, s),  
6.50(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.46(1H, d, J=1Hz),  
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 404(M+1).

#### 製造例 1 3 1 - 2

3 - [ 4 - (ベンジルチオ) - 2 - クロロ ] ベンジル - 2 - メチル - 3 H - イミ  
ダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - [ 4 - (ベンジルチオ) - 2 - クロロ ] ベン  
ジル - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メ  
チルエステル ( 4 6 2 m g ) から目的物 ( 4 1 3 m g ) を無色結晶として得た。

mp 177-185 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48(3H, s), 4.25(2H, s), 5.55(2H, s),  
6.49(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.39(6H, m), 7.50(1H, d, J=1Hz),  
8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/e : 424(M+1).

#### 製造例 1 3 1 - 3

3 - ( 2 - クロロ - 4 - エチルチオベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - ( 2 - クロロ - 4 - エチルチオベンジル ) -  
2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエ  
ステル ( 1. 2 g ) から目的物 ( 1. 0 7 g ) を無色結晶として得た。

mp 202-204 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s),  
2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz),



7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz),

8.13(1H, d, J=8Hz)

MS(ESI) m/z : 360(M-1).

#### 製造例 1 3 2 - 1

3 - (2 - クロロ - 4 - ( (3 - ピリジルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

後述する実施例 1 1 8 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - ( (メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (3 0 0 m g) と 3 - ヒドロキシピリジン (7 7 m g) から目的物 (1 9 7 m g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.55(3H, s), 4.00(3H, s), 5.06(2H, s), 5.69(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.16(1H, d, J=8Hz), 7.19-7.30(2H, m), 7.55(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.21-8.19(1H, m), 8.36(1H, s)

MS(ESI) m/e : 423.1(M+H).

#### 製造例 1 3 2 - 2

3 - (2 - クロロ - 4 - ( (3 - ピリジルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - ( (3 - ピリジルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 1 0 m g) から目的物 (1 6 2 m g) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 5.17(2H, s), 5.63(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 7.26-7.36(2H, m), 7.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.68(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.10-8.20(2H, m), 8.34(1H, d, J=2Hz)

MS(ESI) m/e : 407.2(M-H).

#### 製造例 1 3 3 - 1

3 - (4 - (N - ブチリルアミノ) - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H

ーイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例133-2と同様にして、3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(500mg)とベンゼンスルホニルクロリド(191mg)から目的物(510mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.64-1.78(2H, m), 2.32(2H, t, J=8Hz), 2.48(3H, s), 3.98(3H, s), 5.48(2H, s), 6.17(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.86(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.67(1H, s)

#### 製造例133-2

3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル(300mg)のジクロロメタン(3ml)溶液にトリエチルアミン(110mg)を添加した。氷冷下でベンゾイルクロリド(134mg)を添加し、室温で12時間攪拌した。水を添加し、クロロホルムで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを添加して結晶化し、結晶を濾取、減圧乾燥し、目的物(317mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.50(3H, s), 3.49(3H, s), 5.55(2H, s), 6.35(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.37-7.53(3H, m), 7.89(2H, d, J=8Hz), 8.06-8.17(3H, m), 8.70(1H, s)

#### 製造例134-1

3-(4-(N-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例4-7と同様にして、3-(4-(N-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボ

ン酸メチルエステル (239 mg) から目的物 (228 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.52-1.63(2H, m),  
2.26(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50(3H, s), 5.56(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.28(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.97-8.02(2H, m), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 134-2

3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg) から目的物 (165 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.52(3H, s), 5.60(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
7.50-7.62(4H, m), 7.92-8.15(5H, m)

#### 製造例 135-1

3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (300 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に室温で60%水素化ナトリウム (油性, 30.4 mg) を添加し、15分後にヨウ化メチル (108 mg) を添加した。室温で2時間攪拌した後、氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、目的物 (305 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.45(3H, s), 3.45(3H, s), 4.00(3H, s), 5.59(2H, s),

6.51(1H, d, J=8Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.25(6H, m),

8.03(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 1 3 5 - 2

3 - (4 - (N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-  
メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3 - (4 - (N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)  
- 2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジ  
ン-5-カルボン酸メチルエステル (288mg) から目的物 (257mg) を  
淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.40(3H, s), 2.50(3H, s), 5.55(2H, s),  
6.51(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.22-7.32(5H, m),  
7.49(1H, s), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 1 3 6 - 1

3 - (4 - (N-ブチリル-N-メチルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-  
メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエス  
テル

製造例 1 3 5 - 1 と同様にして、3 - (4 - (N-ブチリルアミノ) - 2-ク  
ロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カ  
ルボン酸メチルエステル (250mg) とヨウ化メチル (97mg) から目的物  
(107mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.85(3H, t, J=7Hz), 1.56-1.64(2H, m), 2.06(2H, br), 2.58(  
3H, s), 3.22(3H, s), 4.00(3H, s), 5.69(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.94(  
1H, dd, J=8, 2Hz), 7.31(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 1 3 6 - 2

3 - (4 - (N-ブチリル-N-メチルアミノ) - 2-クロロベンジル) - 2-  
メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3 - (4 - (N-ブチリル-N-メチルアミノ)

－2－クロロベンジル)－2－メチル－3H－イミダゾ〔4, 5－b〕ピリジン  
－5－カルボン酸メチルエステル(102mg)から目的物(99mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.77(3H, t, J=7Hz), 1.39-1.51(2H, m), 2.03(2H, br), 2.53(3H, s), 3.13(3H, s), 5.64(2H, s), 6.57(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.64(1H, s), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 137-1

3－(2－クロロ－4－(N－(n－ペンチル)アミノ)ベンジル)－2－メチル－3H－イミダゾ〔4, 5－b〕ピリジン－5－カルボン酸メチルエステル

製造例 83-4 と同様にして、3－(4－アミノ－2－クロロベンジル)－2－メチル－3H－イミダゾ〔4, 5－b〕ピリジン－5－カルボン酸メチルエステル(500mg)とバレルアルデヒド(169mg)から目的物(481mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.40(4H, m), 1.55-1.63(2H, m), 2.55(3H, s), 3.00-3.06(2H, m), 3.73(1H, br), 4.01(3H, s), 5.57(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.55-6.60(2H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 137-2

3－(2－クロロ－4－(N－(n－ペンチル)アミノ)ベンジル)－2－メチル－3H－イミダゾ〔4, 5－b〕ピリジン－5－カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3－(2－クロロ－4－(N－(n－ペンチル)アミノ)ベンジル)－2－メチル－3H－イミダゾ〔4, 5－b〕ピリジン－5－カルボン酸メチルエステル(200mg)から目的物(186mg)を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86(3H, t), 1.22-1.34(4H, m), 1.43-1.46(2H, m), 2.49(3H, s), 2.93(2H, m), 5.46(2H, s), 5.96(1H, br), 6.37-6.43(2H, m), 6.64(1H, d, J=2Hz), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 1 3 7 - 3

3 - (2 - クロロ - 4 - (N - メチル - N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 8 5 - 1 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 0 1 m g) と 3 7 % ホルムアルデヒド液 (1 5 1 m g) から目的物 (9 5 m g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.46-1.56(2H, m), 2.85(3H, s), 2.91(3H, s), 3.26(2H, t, J=7Hz), 4.05(3H, s), 5.72(2H, s), 6.43(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.63(1H, d, J=2Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, d, J=8Hz), 8.38(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 1 3 7 - 4

3 - (2 - クロロ - 4 - (N - メチル - N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - (N - メチル - N - (n - ペンチル) アミノ) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (8 5 m g) から目的物 (5 0 m g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.15-1.32(4H, m), 1.38-1.48(2H, m), 2.77(3H, s), 2.86(3H, s), 5.66(2H, s), 6.55(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.71(1H, d, J=2Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 8.40(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 1 3 8 - 1

3 - (4 - (N - ベンゼンスルホニルアミノ) - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

3 - (4 - アミノ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (2 0 0 m g) のジクロロ

メタン (2 ml) 溶液にピリジン (95.7 mg) を添加した。氷冷下でベンゼンスルホニルクロリド (117 mg) を添加し、室温で12時間攪拌した。水を添加し、クロロホルムで抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノールを添加して結晶化し、結晶を濾取、減圧乾燥し、目的物 (213 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.45(3H, s), 3.99(3H, s), 5.57(2H, s), 6.45(1H, d, J=8Hz), 6.83(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.24(1H, d, J=2Hz), 7.44(2H, t, J=7Hz), 7.54(1H, t, J=7Hz), 7.76-7.79(2H, m), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 138-2

3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様に、3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (200 mg) から目的物 (179 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.43(3H, s), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.22(1H, d, J=2Hz), 7.52-7.62(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 139-1

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-カルボキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (400 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に炭酸カリウム (218 mg)、ヨウ化イソプロピル (197 mg) を順に添加し、室温で24時間攪拌した。水、酢酸エチルを添加して分液し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを添加して、加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥して、目的物 (394 mg) を灰褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.34(3H, s), 1.36(3H, s), 2.48(3H, s), 5.17-5.39(1H, m), 5.58(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8, 2Hz), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz)

#### 製造例 139-2

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-カルボキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (525 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に塩化オキサリル (0.36 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.03 ml) を添加し、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。ジクロロメタン (5 ml) を添加して溶解し、氷冷下でトリメチルアミン (698 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (10 mg)、シクロヘキサノール (1.38 g) を順に添加し、氷冷下で30分、室温で30分攪拌した。減圧濃縮し、水、酢酸エチルを添加して分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサン (20 ml) を添加して加熱し、黒色不溶物を濾去した後、放冷して析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥して、目的物 (533 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.15-1.90(10H, m), 2.48(3H, s), 4.96-5.04(1H, m), 5.58(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.40(1H, d, J=8Hz), 7.79(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz)

Mass (ESI): m/z 464(M+H)<sup>+</sup>

#### 製造例 140-1

3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)ベンジル)-2-メチ



ル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 113-5 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (370 mg) から目的物 (282 mg) を淡黄色粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.29(3H, s), 1.31(3H, s), 2.52(3H, s), 5.06-5.18(1H, m), 5.69(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8, 2Hz), 8.00-8.03(2H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz)

製造例 140-2

3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 113-5 と同様にして、5-ブロモ-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (514 mg) から目的物 (317 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.28-1.58(6H, m), 1.69(2H, br s), 1.83(2H, br s), 2.52(3H, s), 4.87-4.95(1H, m), 5.69(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 8.01-8.03(2H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz)

製造例 141-1

3-(2-クロロ-4-(3-フェニルウレイド)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (275 mg) をトルエン (10 ml) に懸濁し、室温でイソシアン酸フェニル (218 mg) を添加し、5時間加熱還流した。減圧濃縮し、ヘキサン (20 ml) を添加して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を酢酸エチル (10 ml) に懸濁して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を加熱下減圧乾燥して、目的物 (328 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.49(3H, s), 4.01(3H, s), 5.46(2H, s), 5.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.20-7.26(2H, m), 7.31-7.37(3H, m), 8.05(1H, s), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.34(1H, s)

Mass (ESI):  $m/z$  448(M-H) $^-$

#### 製造例 1 4 1 - 2

3 - (2 - クロロ - 4 - (3 - フェニルウレイド) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - (3 - フェニルウレイド) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (300 mg) から目的物 (222 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.52(3H, s), 5.57(2H, s), 5.66(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.28(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.72(1H, s), 8.93(1H, s)

Mass (ESI):  $m/z$  434(M-H) $^-$

#### 製造例 1 4 2 - 1

4 - アセトキシ - 2 - クロロトルエン

3 - クロロ - 4 - メチルフェノール (500 mg) のエーテル (5.0 ml) 溶液に無水酢酸 (430 mg) とピリジン (416 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を1N塩酸で1回、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮乾固して目的物 (645 mg) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30(3H, s), 2.36(3H, s), 6.90(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 4 2 - 2

2 - ブロモメチル - 5 - アセトキシクロロベンゼン

製造例 9 3 - 1 と同様にして、4 - アセトキシ - 2 - クロロトルエン (13.4 g) から目的物 (18.4 g) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30(3H, s), 4.58(2H, s), 7.02(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 4 2 - 3

3 - (4 - アセトキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2 - メチルイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (5.00 g) と 2 - ブロモメチル - 5 - アセトキシクロロベンゼン (6.89 g) から目的物 (4.64 g) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.28(3H, s), 2.56(3H, s), 4.00(3H, s), 5.64(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

副生成物として 1 - (4 - アセトキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (3.84 g) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.30(3H, s), 2.68(3H, s), 4.02(3H, s), 5.43(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 1 4 2 - 4

3 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

3 - (4 - アセトキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (2.87 g)、メタノール (29 ml)、1, 4 - ジオキサン (29 ml)、水 (2.9 ml) の混合物に炭酸水素ナトリウム (968 mg) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。

さらに1, 4-ジオキサン (29 ml) を追加して不溶物を溶かし2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム (968 mg) を加えて室温で2日間、60°Cで3時間攪拌し一夜放置した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、水層を再度酢酸エチルで抽出した。有機層を合して乾燥後、減圧下に濃縮乾固し残渣をエーテル中で粉砕して目的物 (1.94 g) を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.52(3H, s), 3.86(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 8.04(1H, d, J=8Hz), 8.16(1H, d, J=8Hz), 10.00(1H, br s)

#### 製造例 143-1

2-メチル-5-エトキシクロロベンゼン

製造例 74-2 と同様にして、3-クロロ-4-メチルフェノール (3.0 g) から目的物 (3.56 g) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 2.28(3H, s), 4.00(3H, q, J=6Hz), 6.72(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.90(1H, d, J=2Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 143-2

2-ブロモメチル-5-エトキシクロロベンゼン

製造例 93-1 と同様にして、2-メチル-5-エトキシクロロベンゼン (3.56 g) から目的物 (3.99 g) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=6Hz), 4.02(3H, q, J=6Hz), 4.59(2H, s), 6.78(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.92(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 144-1

3-〔2-クロロ-4-プロポキシベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 74-2 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg) から目的物 (220 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.01(3H, t, J=7Hz), 1.70-1.85(2H, m), 2.53(3H, s), 3.86(2

H. t. J=7Hz), 4.00(3H. s), 5.61(2H. s), 6.63(2H. s), 6.96(1H. brs), 8.04 (1H. d, J=8Hz), 8.13(1H. d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 374(M+1).

#### 製造例 1 4 4 - 2

3 - {2-クロロ-4-(n-ペントキシ)ベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 7 4 - 1 と同様にして、3 - {2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg) から目的物 (247 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.92(3H. br t, J=7Hz), 1.29-1.48(4H. m), 1.69-1.81(2H. m), 2.53(3H. s), 3.89(2H. t, J=7Hz), 4.00(3H. s), 5.61(2H. s), 6.63(2H. s), 6.96(1H. br s), 8.04(1H. d, J=8Hz), 8.13(1H. d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 402(M+1).

#### 製造例 1 4 4 - 3

3 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルおよび 1 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (554 mg) から 3 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルを淡黄色結晶 (380 mg) として、1 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステルをアモルファス (415 mg) として得た。

3 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル : <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39(3H

, t, J=7Hz), 2.53(3H, s), 3.93-4.03(5H, m), 5.62(2H, s), 6.63(1H, s), 6.64(1H, s), 6.96(1H, br s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 360(M+1).

1 - (2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル : <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=7Hz), 2.66(3H, s), 3.94-4.04(5H, m), 5.37(2H, s), 6.49(1H, d, J=8 Hz), 6.68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 7.54(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 360(M+1).

#### 製造例 144-4

3 - {2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 74-1 と同様にして、3 - {2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg) から目的物 (216 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 3.43(3H, s), 3.69-3.74(2H, m), 4.00(3H, s), 4.04-4.09(2H, m), 5.62(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.01(1H, d, J=2Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI):m/z 390(M+1).

#### 製造例 144-5

3 - {2-クロロ-4-[(チオフェン-2-イル)メチル]オキシベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 14-2 と同様にして、3 - {2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル} - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg) から目的物 (220 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 4.00(3H, s), 5.17(2H, s), 5.61(2H, s), 6.64(

$^1\text{H}$ , d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.05-7.10 (2H, m), 7.32(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI):  $m/z$  428( $M+1$ ).

#### 製造例 144-6

3-[2-クロロ-4-[(チオフェン-3-イル)メチル]オキシベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-[2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg), 3-チオフェンメタノール (68 mg), トリフェニルホスフィン (218 mg) の乾燥ジクロロメタン懸濁液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (139 mg) を加えた。2時間後反応液を室温で攪拌した。6時間後3-チオフェンメタノール (34 mg), トリフェニルホスフィン (109 mg) の乾燥ジクロロメタン懸濁液に氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (69 mg) を添加した。20時間後、反応液をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル 60 ml) に付しクロロホルムで溶出後、酢酸エチルで再結晶して目的物 (143 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 5.02(2H, s), 5.62(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.72(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, br d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.26-7.38(2H, m), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI):  $m/z$  428( $M+1$ ).

#### 製造例 144-7

3-[2-クロロ-4-シクロペンチルメチルオキシベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 74-2 と同様にして、3-[2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (240 mg) から目的物 (83 mg) を無色アモルファスとして得た

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.53(3H, s), 3.77(2H, d, J=5Hz), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.64(2H, s), 6.97(1H, br s), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 414(M+1).

#### 製造例 145-1

3-〔2-クロロ-4-プロポキシベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-プロポキシベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (247 mg) から目的物 (205 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.62-1.76(2H, m), 2.51(3H, s), 3.91(2H, t, J=7Hz), 5.54(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.81(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 358(M-1).

#### 製造例 145-2

3-〔2-クロロ-4-(n-ペントキシ)ベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(n-ペントキシ)ベンジル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (247 mg) から目的物 (208 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.41(6H, m), 1.61-1.72(2H, m), 2.50(3H, s), 3.94(2H, t, J=7Hz), 5.53(2H, s), 6.55(1H, d, J=8Hz), 6.80(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.13(1H, d, J=2Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 386(M-1).



## 製造例 1 4 5 - 3

3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシ) ベンジル - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシ) ベンジル - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 3 7 6 m g ) から目的物 ( 3 8 0 m g ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.21(3H, t, J=7.5Hz), 2.52(3H, s), 2.99(2H, q, J=7.5Hz), 5.57(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

## 製造例 1 4 5 - 4

3 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ) ベンジル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 2 - メトキシエトキシ) ベンジル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 1 6 m g ) から目的物 ( 1 9 2 m g ) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.63(3H, s), 3.43(3H, s), 3.69-3.76(2H, m), 4.05-4.12(2H, m), 5.54(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.04(1H, d, J=2Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI): m/z 374(M-1).

## 製造例 1 4 5 - 5

3 - [ 2 - クロロ - 4 - [ (チオフエン - 2 - イル) メチル] オキシベンジル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - [ 2 - クロロ - 4 - [ (チオフエン - 2 - イル) メチル] オキシベンジル ] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 4 3 m g ) から目的物 ( 1 9 5 m g ) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.50(3H, s), 5.29(2H, s), 5.55(2H, br s), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dd,  $J=5, 3\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI):  $m/z$  412(M-1).

#### 製造例 1 4 5 - 6

3 - [2-クロロ-4-[(チオフェン-3-イル)メチル]オキシベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3 - [2-クロロ-4-[(チオフェン-3-イル)メチル]オキシベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (140 mg) から目的物 (118 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.50(3H, s), 5.09(2H, s), 5.55(2H, s), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.89(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.51-7.60(2H, m), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI):  $m/z$  412(M-1).

#### 製造例 1 4 5 - 7

3 - [2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3 - [2-クロロ-4-シクロペンチルメチルオキシベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (82 mg) から目的物 (72 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24-1.41(2H, m), 1.50-1.70(3H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(1H, m), 2.64(3H, s), 3.79(2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI):m/z 398(M-1).

製造例 1 4 6 - 1

3 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ  
〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

製造例 1 4 - 2 と同様にして、2, 7 - ジメチルイミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (3. 0 0 g) と 2 - クロロ - 4 - ヨードベンジルブロマイド (7. 0 0 g) から目的物 (6. 4 2 g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):2.51(3H, s), 2.63(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 7.95(1H, s)

製造例 1 4 6 - 2

3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエチニル) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

後述する製造例 1 4 7 - 1 と同様にして 3 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (4 0 0 m g) から目的物 (3 8 6 m g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):2.54(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.21-7.72(7H), 7.99(1H, s)

製造例 1 4 6 - 3

3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエチニル) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸

製造例 4 - 7 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フェニルエチニル) ベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸メチルエステル (3 8 3 m g) から目的物 (3 4 8 m g) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):2.48(3H, s), 2.61(3H, s), 5.60(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz),

7.34-7.60(6H), 7.76(1H, s), 7.85(1H, s)

#### 製造例 147-1

3-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (2.31 g)、1-ヘキシシン (2.00 g)、二酢酸パラジウム (235 mg)、トリフェニルホスフィン (549 mg)、ヨウ化第一銅 (297 mg)、トリブチルアミン (2.91 g) およびジメチルホルムアミド (23 ml) の混合物を窒素雰囲気下に 60°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:2) で精製し、目的物 (1.44 g) を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94(3H, t, J=6Hz), 1.38-1.64(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.52(3H, s), 4.00(3H, s), 5.65(2H, s), 6.52(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, s), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

また副生成物として、3-(4-クロロ-2-(1-ヘキシニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (288 mg) を灰色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94(3H, t, J=6Hz), 1.35-1.65(4H), 2.38(2H, t, J=6Hz), 2.65(3H, s), 4.00(3H, s), 5.67(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, s), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.35(1H, d, J=8Hz)

#### 製造例 147-2

3-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.0 g) から目的物 (872 mg) を灰色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO): 0.86(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.30-1.54(4H), 2.38(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.48(3H, s), 5.58(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### 製造例 148-1

3-(2-クロロ-4-シクロヘキシルメチルオキシベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 102-5 と同様にして、2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (513 mg) と 2-クロロ-1-クロロメチル-4-シクロヘキシルメチルオキシベンゼン (751 mg) から目的物 (954 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.95-1.34(5H, m), 1.68-1.84(6H, m), 2.52(3H, s), 2.72(3H, s), 3.68(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.56-6.63(2H, m), 6.95(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s)

MS (ESI):  $m/z$  442( $M+1$ )

#### 製造例 148-2

3-(2-クロロ-4-シクロヘキシルメチルオキシベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-シクロヘキシルメチルオキシベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (900 mg) から目的物 (79.7 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.97-1.35(5H, m), 1.67-1.85(6H, m), 2.63(3H, s), 2.75(3H, s), 3.71(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.58-6.70(2H, m), 6.98-6.99(1H, m), 8.03(1H, s)

MS (ESI):  $m/z$  426( $M-1$ )

#### 製造例 149-1

3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ

## [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 1 1-1 と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (1.10 g) とトリブチル(ビニル)スズ (853 mg) から目的物 (786 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.29(1H, d, J=10Hz), 5.64(2H, s), 5.72(1H, d, J=15Hz), 6.54(1H, d, J=7Hz), 6.60(1H, dd, J=10, 15Hz), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.47(1H, d, J=1Hz), 7.97(1H, s)

MS (ESI): m/z 356(M+1)

## 製造例 1 4 9-2

3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 6 7-4 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (750 mg) から目的物 (502 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19(3H, t, J=7Hz), 2.53(3H, s), 2.59(2H, q, J=7Hz), 2.73(3H, s), 3.98(3H, s), 5.63(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 7.26(1H, overlapped with CDCl<sub>3</sub>), 7.97(1H, s)

MS (ESI): m/z 358(M+1)

## 製造例 1 4 9-3

3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (490 mg) から目的物 (385 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21(3H, t, J=7Hz), 2.61(2H, q, J=7Hz), 2.62(3H, s), 3.76(3H, s), 5.54(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, s)

, 8.04(1H, s)

MS (ESI):m/z 342(M-1)

製造例 150-1

3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 102-5 と同様にして、2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (467 mg) と 1-ブロモメチル-2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンから目的物 (819 mg) を薄黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.54(3H, s), 2.74(3H, s), 3.98(3H, s), 5.69(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, br d, J=8Hz), 7.70(1H, br s), 7.98(1H, s)

製造例 150-2

3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (767 mg) から目的物 (566 mg) を薄黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.61(3H, s), 2.78(3H, s), 5.61(2H, s), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.41(1H, br d, J=8Hz), 7.76(1H, br s), 8.08(1H, s)

製造例 151-1

3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 102-5 と同様にして、2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (430 mg) と 1-ブロモメチル-2-クロロ-4-エトキシベンゼンから目的物 (631 mg) をクリーム色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.38(3H, t, J=7Hz), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.97(2H, q, J=7Hz), 3.99(3H, s), 5.59(2H, s), 6.59(1H, d, J=8Hz), 6.64(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.95(1H, d, J=2Hz), 7.97(1H, s)

#### 製造例 151-2

3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (621 mg) から目的物 (530 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40(3H, t, J=7Hz), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.99(2H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 6.68(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.99(1H, d, J=2Hz), 8.03(1H, s)

#### 製造例 152-1

2-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-2H-インダゾール

6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-1H-インダゾール (1.90 g)、臭化2-クロロ-4-フェニルベンジル (3.37 g)、炭酸カリウム (2.76 g)、酢酸エチル (10 ml)、および水 (5 ml) の混合物を 14 時間、70℃で攪拌した。ヘキサンと水を加えて析出した固体を濾取し、酢酸エチルとヘキサン (2/3) の混合溶媒で洗浄した。これを減圧乾燥して、目的物 (1.02 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.61(3H, s), 3.96(3H, s), 5.77(2H, s), 6.66(1H, d, J=8.1Hz), 7.33-7.39(2H, m), 7.43(2H, t, J=7.6Hz), 7.51(2H, d, J=7.5Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.69(1H, d, J=8.8Hz), 8.49(1H, s)

#### 製造例 152-2

6-カルボキシ-2-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-2H-インダゾール



製造例 39-6 と同様にして、2-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチル-2H-インダゾール (3.00 g) から目的物 (1.80 g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

#### 製造例 153-1

3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル

製造例 102-5 と同様にして、2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (648 mg) と 2-クロロ-1-クロロメチル-4-メチルチオベンゼン (767 mg) から目的物 (904 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.45(3H, s), 2.53(3H, s), 2.73(3H, s), 3.99(3H, s), 5.61(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.95(1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s).

MS (ESI):  $m/z$  376( $M+1$ )

#### 製造例 153-2

3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4-7 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸メチルエステル (879 mg) から目的物 (797 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 2.76(3H, s), 5.52(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s)

MS (ESI):  $m/z$  360( $M-1$ )

#### 実施例 1

3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン-5-カルボン酸 (160 mg) を乾燥ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (111 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に  $n$ -ペ

ンタンスルホンアミド (108 mg) と 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウ  
ンデック-7-エン (122 mg) を加え、100 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物  
を氷冷後、液性を 1N 塩酸で pH 4 に調整し、酢酸エチルと水で分液した。有機  
層を 2 回水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固した。残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で溶出  
後、得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルで結晶化して、3 - (3, 4 - ジクロ  
ロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベン  
ゾ [b] チオフェン (118 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.51(4H, m), 1.75-1.93(2H, m)  
, 2.52(3H, s), 3.47-3.63(2H, m), 4.16(2H, s), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.16(1  
H, s), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.01(  
1H, s), 8.59(1H, brs)

Mass(ESI) : m/e 482(M-H)<sup>-</sup>

mp : 159-160°C

## 実施例 2

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベン  
ゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸から 3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) -  
2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフ  
ェンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.86(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.49(4H, m), 1.74-1.92(2H, m)  
, 2.48(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 4.27(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.99(1  
H, t, J=8Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, d, J=8Hz)  
, 7.90(1H, s), 8.45(1H, brs)

Mass(ESI) : m/e 482(M-H)<sup>-</sup>

mp : 196-197°C

## 実施例 3

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 5 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベン

ゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸から 3-(2, 5-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェンを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22-1.48(4H, m), 1.76-1.92(2H, m), 2.49(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 4.21(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.52(1H, brs)

Mass(ESI) :  $m/e$  482(M-H) $^-$

mp : 147-148°C

#### 実施例 4-1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 (102mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (103mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24-1.46(4H, m), 1.84(2H, m), 2.38(3H, s), 3.54(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.13(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, s), 7.87(1H, s), 8.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 4-2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-カルボン酸 (101mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (139mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.32(3H, s), 4.06(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00-7.07(2H), 7.37(1H, s), 7.56(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 8.12(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### 実施例 5-1

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインド

リジン-7-カルボン酸 (200mg) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドリジン (208mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.88(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.23-1.45(4H), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s), 3.53(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.51(1H, s).

#### 実施例 5-2

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸 (200mg) から 7-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン (151mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.92(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.46(2H, m), 1.82(2H, m), 2.14(3H, s), 3.53(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.17(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(1H, s), 7.82(1H, s), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.54(1H, s).

#### 実施例 5-3

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-7-カルボン酸 (200mg) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) インドリジン (208mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.14(3H, s), 4.18(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.75(5H), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s).

#### 実施例 6

実施例 1 と同様にして、2-メチル-1-(4-フェニルベンジル) インドリジン-7-カルボン酸 (300mg) から 2-メチル-7-(n-ペンタンスルホニル)

ルカルバモイル) - 1 - (4-フェニルベンジル) インドリジン (329mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 0.83(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.29(2H, m), 1.38(2H, m), 1.70(2H, m), 2.17(3H, s), 3.52(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.18(2H, s), 6.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52-7.64(5H), 8.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.44(1H, s).

#### 実施例 7

実施例 1 と同様にして、4-(4-フェニルベンジル) キノリン-6-カルボン酸 (81 mg) から 6-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4-(4-フェニルベンジル) キノリン (68 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ : 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19-1.42 (4H, br), 1.64-1.76 (2H, br), 3.50 (2H, br), 4.61 (2H, s), 7.30-7.47 (6H, m), 7.64 (4H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.89-8.96 (2H, m).

#### 実施例 8-1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (115mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを淡黄色結晶 (98mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.50(4H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.66(3H, s), 3.49-3.59(2H, m), 5.55(2H, s), 6.69(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.77(1H, brs).

MASS(ESI):  $m/z$  467(M-1)

mp 174-175°C

#### 実施例 8-2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル-3

H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(150mg) から 5-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを無色結晶(132mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.94(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.42-1.54(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.54(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.79(1H, brs).

MASS(ESI) :  $m/z$  455(M+1)

mp 153-154°C

#### 実施例 8-3

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(150mg) から 5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを淡黄色結晶(128mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 5.55(2H, s), 6.69(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.21(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.50-7.68(4H, m), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(2H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  475(M+1)

mp 193-194°C

#### 実施例 9

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(160mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを淡黄色結晶(34mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.86(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22-1.45(4H, m), 1.79-1.91(2H, m)

2.69(3H, s), 3.50-3.58(2H, m), 5.62(2H, s), 6.80(1H, d, J=8Hz), 7.34-7.48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.70(1H, brs), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.83(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 509(M-1)

mp 155-156°C

#### 実施例 10

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモ-2-ナフチル)メチル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(140mg)から3-(1-ブロモ-2-ナフチル)メチル-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホンカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを淡黄色結晶(40mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.44(4H, m), 1.74-1.87(2H, m), 2.65(3H, s), 3.46-3.55(2H, m), 5.81(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.57(1H, br t, J=8Hz), 7.65(1H, br t, J=8Hz), 7.74(1H, br d, J=8Hz), 7.82(1H, br d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.39(1H, br d, J=8Hz), 9.81(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 527(M-1)

mp 200-201°C

#### 実施例 11

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(130mg)から2-メチル-5-(n-ペンタンスルホンカルバモイル)-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを無色結晶(120mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.26-1.50(4H, m), 1.83-1.98(2H, m), 2.65(3H, s), 3.52-3.62(2H, m), 5.55(2H, s), 7.20(2H, d, J=8Hz), 7.30-7.48(3H, m), 7.51-7.61(4H, m), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.24(1H, d, J=8Hz), 9.92(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 475(M-1)

mp 170-171°C

#### 実施例 1 2 - 1

実施例 1 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (70 mg) より 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホンカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (66 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.50(4H, m), 1.78-1.94(2H, m), 2.63(3H, s), 3.49-3.60(2H, m), 5.53(2H, s), 6.60(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=2Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.22(1H, d, J=8Hz), 9.76(1H, brs)

Mass(ESI) : m/e 511, 513 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 183-184°C

#### 実施例 1 2 - 2

実施例 1 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (70mg) より 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 5 - (n - ブタンスルホンカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (63 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.39-1.56(2H, m), 1.78-1.92(2H, m), 2.64(3H, s), 3.50-3.61(2H, m), 5.53(2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.67(1H, d, J=2Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 8.22(1H, d, J=8Hz), 9.78(1H, brs)

Mass(ESI) : m/e 497, 499 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 165-166°C

#### 実施例 1 2 - 3



実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(70 mg) より 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(68 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5.53(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.50-7.65(3H, m), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.09(2H, s), 8.17(2H, m), 10.08(1H, brs)

Mass(ESI) :  $m/e$  517, 519 (M-H) $^-$

mp : 193-194°C

#### 実施例 13-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(81 mg) より 3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-5-(*n*-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(70 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.22-1.50(4H, m), 1.79-1.95(2H, m), 2.68(3H, s), 3.48-3.61(2H, m), 5.54(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.13-8.29(2H, m), 9.76(1H, brs)

Mass(ESI) :  $m/e$  511, 513 (M-H) $^-$

mp : 167-168°C

#### 実施例 13-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(79 mg) より 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-ブロモ-4-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(56 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.67(3H, s), 5.56(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.50-7.68(3H, m), 7.71(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.07-8.22(4H, m), 10.06(1H, brs) Mass(ESI) :  $m/e$  517, 519 (M-H) $^-$

mp : 189-190°C

#### 実施例 1 3 - 3

実施例 1 と同様にして、3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (41 mg) より 3 - (2 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 5 - (n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (27 mg) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.94(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38-1.56(2H, m), 1.76-1.93(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48-3.62(2H, m), 5.55(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.13-8.29(2H, m), 9.74(1H, brs) Mass(ESI) :  $m/e$  497, 499 (M-H) $^-$

mp : 145-146°C

#### 実施例 1 4 - 1

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドリジン - 6 - カルボン酸 (150mg) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドリジン (90mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.21-1.35(4H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.12-3.18(2H, m), 4.32(2H, s), 6.37(1H, s), 6.48(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=8$  and  $3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.34(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/e$  465 (M-H) $^-$

#### 実施例 1 4 - 2

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイン

ドリジン-6-カルボン酸(150mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(n-ブタンスルホニルカルバモイル) インドリジン(88mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 0.82(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.29-1.40(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.19(3H, s), 3.14-3.20(2H, m), 4.32(2H, s), 6.38(1H, s), 6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=8$  and  $3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.37(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/e$  451(M-H) $^-$

#### 実施例 14-3

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドリジン-6-カルボン酸(150mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) インドリジン(68mg) を黄緑色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.18(3H, s), 4.30(2H, s), 6.33(1H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22-7.30(2H, m), 7.40-7.43(3H, m), 7.66(1H, s), 7.80-7.83(2H, m), 8.28(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/e$  471(M-H) $^-$

#### 実施例 15

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-7-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(177mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-7-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(211mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.29-1.50(7H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.76(3H, s), 2.87(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.50-3.60(2H, m), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dd,  $J=8$ ,  $2\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.02(1H, s), 9.82(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 495(M-1)

mp : 178-180°C

#### 実施例 1 6

実施例 1 と同様にして、2-エチル-7-メチル-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(120mg) から 2-エチル-7-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3-(4-フェニルベンジル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(138mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.25-1.47(7H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.75(3H, s), 2.90(2H, q, J=7Hz), 3.50-3.59(2H, m), 5.52(2H, s), 7.15(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.47(3H, m), 7.50-7.59(4H, m), 8.02(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 503(M-1)

mp : 210-211°C

#### 実施例 1 7-1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸(150mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン(117mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.42(3H, s), 4.25(2H, s), 6.71(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.60-7.78(5H, m), 7.97-8.04(3H, m), 8.11(1H, s)

Mass(ESI) : 488(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 7-2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸(150mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン(117mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.83(3H, t, J=8Hz), 1.33-1.46(2H, m), 1.60-1.71(2H,

m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t, J=8Hz), 4.27(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=2, 8Hz), 7.67(1H, d, J=2Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, s)

Mass(ESI) : 468(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 18

実施例 1 と同様にして、3-(4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(112mg) から 3-(4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン(87mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.79(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.57(3H, s), 3.33-3.40(2H, m), 4.26(2H, s), 7.25-7.34(3H, m), 7.41(2H, t, J=8Hz), 7.54-7.60(4H, m), 7.83(1H, d, J=8Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.33(1H, s)

Mass(ESI) : 490(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 19

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(120mg) から 3-(2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン(131mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.80(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.42(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 2.47(3H, s), 3.48(2H, t, J=8Hz), 4.29(2H, s), 6.74(1H, d, J=7Hz), 7.17(1H, t, J=7Hz), 7.24(1H, t, J=7Hz), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.83(1H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.18(1H, s)

Mass(ESI) : 448(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 20

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸(212mg) から 3-(4-ブromo-2

ークロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン(137mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.82(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.41(4H, m), 1.63-1.73(2H, m), 2.45(3H, s), 3.50(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.24(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s)

Mass(ESI) : 528(M-H) $^-$

#### 実施例 2 1

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸(222mg) から 3 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン(204mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.80(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.22-1.40(4H, m), 1.03-1.73(2H, m), 2.48(3H, s), 3.51(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.27(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s)

Mass(ESI) : 500(M-H) $^-$

#### 実施例 2 2

実施例 1 と同様にして、3 - ((3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸(218mg) から 3 - ((3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン(176 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.79(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.18-1.40(4H, m), 1.63-1.74(2H, m), 2.60(3H, s), 3.50(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.56(2H, s), 7.38(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.41(1H, s)

Mass(ESI) : 504(M-H) $^-$

## 実施例 2 3

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸(200mg)から3-(1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]チオフェン(207mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 0.75(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15-1.37(4H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.48(3H, s), 3.47(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.54(2H, s), 6.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.096(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s), 8.30(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : 544(M-H) $^-$

## 実施例 2 4-1

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール-5-カルボン酸(120mg)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール(112mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t, 7Hz), 1.27-1.47(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 2.57(3H, s), 3.50-3.54(2H, m), 5.30(2H, s), 6.69(1H, d, 8Hz), 7.18(1H, d, 8Hz), 7.38(1H, s), 7.46(1H, d, 2Hz)

Mass(ESI) : 472(M-H) $^-$

## 実施例 2 4-2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール-5-カルボン酸(90mg)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-チエノ[2, 3-d]イミダゾール(77mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.87(3H, t, 8Hz), 1.25-1.43(4H, m), 1.68-1.85(2H, m),

2.60(3H, s), 3.32-3.53(2H, m), 5.27(2H, s), 7.38(2H, s), 7.48(1H, s), 7.84(1H, s)

Mass(ESI) : 472(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 2 5

実施例 1 と同様にして、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-カルボン酸(150mg) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを無色結晶(151mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.82(3H, t, J=7Hz), 1.20-1.42(4H, m), 1.64-1.78(2H, m), 2.55(3H, s), 3.51(2H, t, J=7Hz), 5.65(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.76(1H, d, J=2Hz), 8.44(1H, s), 8.90(1H, s).

MASS(ESI) : m/z 467(M-1)

mp 103-106°C

#### 実施例 2 6 - 1

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸(100mg) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ピロロ[3, 2-b]ピリジンを無色結晶(87mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.27-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49-3.57(2H, m), 4.19(2H, s), 7.14-7.22(2H, m), 7.39(1H, s), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.32(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 466(M-1)

mp 147-148°C

#### 実施例 2 6 - 2

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルピロロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸(60mg) から 3-(2, 4-ジクロ



ロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) ピロロ [ 3, 2 - b ] ピリジンを無色結晶 (70mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.39(3H, s), 4.25(2H, s), 7.29(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.58-7.74(5H, m), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  472(M-1)

mp  $>250^\circ\text{C}$

#### 実施例 2 7

実施例 1 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (50mg) から 3 - (4 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジンを無色結晶 (47mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.94(2H, m), 2.78(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 3.86(3H, s), 5.47(2H, s), 6.84-6.95(3H, m), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.79(1H, brs).

MASS(ESI) :  $m/z$  463(M-1)

mp  $168-170^\circ\text{C}$

#### 実施例 2 8 - 1

実施例 1 と同様にして、3 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (70mg) から 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジンを無色結晶 (73mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.49(4H, m), 1.79-1.95(2H, m), 2.42(3H, s), 2.69(3H, s), 3.51-3.60(2H, m), 5.45(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, brs), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.78(1H, brs).

MASS(ESI) : m/z 447(M-1)

mp 155-157°C

#### 実施例 28-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(70mg)から5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(4-クロロ-2-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを無色結晶(85mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.40(3H, s), 2.42(3H, s), 5.72(2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.17(1H, br d, J=8Hz), 7.39(1H, brs), 7.59-7.77(3H, m), 7.89(1H, d, J=8Hz), 8.02(2H, br d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

MASS(ESI) : m/z 453(M-1)

mp 235-237°C

#### 実施例 29-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(130mg)から5-ベンゼンスルホニルカルバモイル-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを無色結晶(78mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 2.76(3H, s), 5.64(2H, s), 6.95(1H, d, J=8Hz), 7.38-7.52(4H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.82(1H, brs), 8.07-8.16(3H, m).

MASS(ESI) : m/z 515(M-1)

mp 204-214°C[broad]

#### 実施例 29-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(130mg)から

5-(n-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを無色結晶(106mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.38-1.51(2H, m), 1.77-1.89(2H, m), 2.75(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.65(2H, s), 6.89(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35-7.49(4H, m), 7.55(2H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, brs), 8.20(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.80(1H, brs).

MASS(ESI) :  $m/z$  495(M-1)

mp 199-200°C

#### 実施例 30-1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(300mg, 0.90mmol)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(218 mg, 1.34 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU、204 mg, 1.34 mmol)および1-n-ペンタンスルホンアミド(203 mg, 1.34 mmol)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(260mg, 62%)を無色結晶として得た。

mp : 149.1-149.9°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$  : 11.94(1H, brs), 7.99(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=1.7$  and  $8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.3\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 3.48(2H, m), 2.41(3H, s), 1.67(2H, quint.,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.35(2H, quint.,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.25(2H, sextet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(Nujol) :  $1687\text{cm}^{-1}$ .

Mass(FD) :  $m/e$  467(M).

#### 実施例 30-2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)

－2－メチルベンゾ [b] フラン (220mg, 0.66mmol)、N, N'－カルボニルジイミダゾール (160 mg, 0.66 mmol)、DBU (150 mg, 0.98 mmol) およびベンゼンスルホンアミド (155 mg, 0.98 mmol) から 5－(ベンゼンスルホニルカルバモイル)－3－(2, 4－ジクロロベンジル)－2－メチルベンゾ [b] フラン (168mg, 54%) を無色結晶として得た。

mp : 208.5-209.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.45(1H, brs), 7.97(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.75(1H, dd,  $J=1.8$  and 8.6Hz), 7.70(1H, m), 7.62(3H, m), 7.57(1H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.32(1H, dd,  $J=2.1$  and 8.3Hz), 7.16(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 4.06(2H, s), 2.38(3H, s).

IR(Nujol) :  $1702\text{cm}^{-1}$ .

Mass(FD) :  $m/e$  473(M).

#### 実施例 3 1－1

実施例 1 と同様にして、7－カルボキシ－2－(2, 4－ジクロロベンジル)－3, 5－ジメチルベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N'－カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) および 1－ $n$ －ペンタンスルホンアミド (0.26g) から 2－(2, 4－ジクロロベンジル)－3, 5－ジメチル－7－(1－ $n$ －ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.26g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.2$ Hz), 1.20-1.28(2H, m), 1.30-1.37(2H, m), 1.64-1.71(2H, m), 2.19(3H, s), 2.42(3H, s), 3.46(2H, t,  $J=7.7$ Hz), 4.24(2H, s), 7.33-7.38(2H, m), 7.46(1H, s), 7.59(1H, s), 7.62(1H, s), 11.57(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1691\text{cm}^{-1}$ .

Mass(FD) :  $m/e$  481(M)

mp : 164-165.5°C.

#### 実施例 3 1－2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.27g) から 7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3, 5-ジメチルベンゾ [b] フラン (0.29g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.17(3H, s), 2.38(3H, s), 4.23(2H, s), 7.33-7.41(3H, m), 7.56(1H, s), 7.58-7.64(3H, m), 7.72(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.97-8.00(2H, m), 12.09(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1703\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  487(M)

mp :  $214-215^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 2-1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-フェニルベンジル)ベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) および 1-n-ペンタンスルホンアミド (0.27g) から 2-メチル-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3-(4-フェニルベンジル)ベンゾ [b] フラン (0.25g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.26(2H, m), 1.34(2H, quint.,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.67(2H, quint.,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.51(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.07(2H, s), 7.32(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.36(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.42(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.57-7.62(5H, m), 7.82(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.6\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 11.99(1H, brs)

IR(Nujol) :  $1687\text{cm}^{-1}$

mp :  $130.5-132^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 2-2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-フェニルベ

ンジル) ベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.28g) から 5 - (1 - ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 2 - メチル - 3 - (4 - フェニル ベンジル) ベンゾ [b] フラン (0.31g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.49(3H, s), 4.04(2H, s), 7.30-7.35(3H, m), 7.42(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.54-7.63(7H, m), 7.69(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.97-7.99(2H, m), 8.07(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 12.5(1H, br s).

IR(Nujol):  $1686\text{cm}^{-1}$

mp:  $188-190^\circ\text{C}$

#### 実施例 33-1

実施例 1 と同様にして、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (0.335g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 1 - n - ブタンスルホンアミド (0.275g) から 5 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (0.26g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.85(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.34-1.42(2H, m), 1.61-1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 7.19(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol):  $1698\text{cm}^{-1}$

mp:  $145.5-146^\circ\text{C}$

#### 実施例 33-2

実施例 1 と同様にして、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (0.335g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 1 - n - ブタンスルホンアミド (0.275g) から 5 - (1 - n - ブタンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (0.26g) を白色結晶として得た。

ール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 1-n-ヘキサンスルホンアミド (0.33g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-ヘキサンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0.22g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.18-1.23(4H, m), 1.33-1.40(2H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.42(3H, s), 3.48(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 11.94(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1688\text{cm}^{-1}$

mp :  $139-139.5^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 3 - 3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0.335g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 2-チオフエンスルホンアミド (0.33g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-チオフエンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.33g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.32(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.3\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=3.7$  and  $1.1\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.02(1H, dd,  $J=4.9$  and  $0.9\text{Hz}$ ), 12.57(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1703\text{cm}^{-1}$

mp :  $198-199^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 4 - 1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.30g)、DBU (0.30ml) および 2-チオフエンスルホンアミド (0.33g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(2-チオフエンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.30g) を白色結晶として得た。

ール (0.26g)、DBU (0.26ml) および 1-n-ペンタンスルホンアミド (0.26g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(1-n-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンゾ[b]フラン (0.15g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.22-1.38(4H, m), 1.65-1.71(2H, m), 2.77(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.10(2H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.63-7.66(2H, m), 7.83(1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 8.01(1H, s), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol):  $1689\text{cm}^{-1}$

mp:  $131-132^\circ\text{C}$

#### 実施例 34-2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ[b]フラン (0.335g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.33g) から 5-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ[b]フラン (0.26g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.16(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.75(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.08(2H, s), 7.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.58-7.65(4H, m), 7.70(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.96-7.99(3H, m), 12.46(1H, brs).

IR(Nujol):  $1704\text{cm}^{-1}$

mp:  $196-197^\circ\text{C}$

#### 実施例 34-3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ[b]フラン (0.335g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 8-キノリンスルホンアミド (0.33g



から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(8-キノリンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.39g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.15(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.74(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.08(2H, s), 7.03(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.29(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.59(1H, dd,  $J=8.3$  and  $4.3\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.6\text{Hz}$ ), 7.82(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 8.34(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.51(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.80(1H, dd,  $J=4.2$  and  $1.6\text{Hz}$ ).  
IR(Nujol):  $1687\text{cm}^{-1}$

mp:  $232-233^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 4-4

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルベンゾ[b]フラン(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.31g)から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチル-5-(2-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.24g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.57(3H, s), 2.77(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.08(2H, s), 7.15(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.44(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.57(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 8.02(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 12.56(1H, brs).

IR(Nujol):  $1694\text{cm}^{-1}$

mp:  $182-183^\circ\text{C}$

#### 実施例 3 5-1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および1-n-ペンタンスルホンアミド(

0.30g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-ペンタンスルホンカルバモイル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン(0.36g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 0.89(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.95(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.30-1.47(4H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.83-1.90(2H, m), 2.77(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.57(2H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 4.05(2H, s), 6.88(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.36(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1693\text{cm}^{-1}$

mp :  $114-115^\circ\text{C}$

#### 実施例 35-2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.31g)から 5-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン(0.24g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 0.83(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.56-1.63(2H, m), 2.70(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.08(2H, s), 7.10(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.58-7.65(4H, m), 7.70(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.96-7.99(3H, m), 12.45(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1708\text{cm}^{-1}$

mp :  $197-197.5^\circ\text{C}$

#### 実施例 35-3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルベンゾ[b]フラン(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.40g)から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2-ニトロベンゼン

スルホニルカルバモイル) - 2-プロピルベンゾ [b] フラン (0.18g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.84(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.58-1.64(2H, m), 2.72(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 7.13(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 7.85-8.00(3H, m), 8.03(1H, s), 8.22-8.25(1H, m).

IR(Nujol) :  $1692\text{cm}^{-1}$

mp :  $219-220^\circ\text{C}$

### 実施例 36

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)ベンゾ [b] フラン (0.26g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.26g)、DBU (0.24ml) および n-ペンタンスルホンアミド (0.24g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.24g) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.23-1.40(4H, m), 1.65-1.73(2H, m), 3.51(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.14(2H, s), 7.37(2H, s), 7.64(1H, s), 7.70(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.87(1H, s), 7.91(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.6\text{Hz}$ ), 8.269(1H, s), 12.01(1H, brs)

IR(Nujol) :  $1682\text{cm}^{-1}$

### 実施例 37

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] チオフェン (440mg, 1.25mmol) をジメチルホルムアミドに懸濁し、カルボニルジイミダゾール (305mg, 1.88mmol) を加え室温で1時間攪拌した。次いで 1-n-ペンタンスルホンアミド (284mg, 1.88mmol) と DBU (286mg, 1.88mmol) を加えて  $100^\circ\text{C}$  で15時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮して残渣に水、3N塩酸を加え酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し濾液

を減圧濃縮、残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製し、2-プロパノール-n-ヘキサンで再結晶し3-（2, 4-ジクロロベンジル）-2-メチル-5-（1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンゾ〔b〕チオフェン（410mg、68%）を無色結晶として得た。

mp : 158.5-159.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.01(1H, brs), 8.15(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=1.6$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=2.1$  and  $8.4\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.25(2H, s), 3.48(2H, m), 2.44(3H, s), 1.66(2H, quint.,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.34(2H, quint.,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.24(2H, sextet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

IR(Nujol) :  $1661\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  483(M)

#### 実施例 3 8 - 1

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-（2, 4-ジクロロベンジル）-3-エチルベンゾ〔b〕チオフェン（0.25g）、N, N'-カルボニルジイミダゾール（0.22g）、DBU（0.20ml）および1-n-ペンタンスルホンアミド（0.21g）から2-（2, 4-ジクロロベンジル）-3-エチル-7-（1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンゾ〔b〕チオフェン（0.17g）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.20(3H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 1.30-1.38(2H, m), 1.41-1.48(2H, m), 1.85-1.93(2H, m), 2.89(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.62(2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.31(2H, s), 7.13(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.16(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.4(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  497(M)

mp : 176-178°C.

### 実施例 3 8 - 2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン(0.25g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.22g)、DBU(0.20ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.22g)から7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン(0.15g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.14(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.84(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.24(2H, s), 7.04(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.38(2H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.54(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.62(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.18(2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

IR(Nujol) :  $1704\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  503(M)

mp : 181-183°C

### 実施例 3 9

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン(0.314g)とN,N-ジメチルホルムアミド(9ml)の混合物に、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.290g)を加え、室温で1時間攪拌した。1-n-ブタンスルホンアミド(0.246g)およびDBU(0.273g)を加えた後、100°Cで16時間攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムと水から抽出した。有機層を濃縮して得られた残留物を分取用薄層クロマトグラフィーで精製することにより6-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2-ベンズイミダゾロン(0.123g)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.29(2H, m), 1.51(2H, m), 3.00(2H, m), 3.39(3H, s), 5.11(2H, s), 6.93(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d), 7.50(1H, s), 7.68(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

z).

IR(Nujol) :  $1666\text{cm}^{-1}$

mp :  $358-360^{\circ}\text{C}$

Mass(FD) : m/e 469(M)

#### 実施例 4 0

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-ベンゾトリアゾール (0.12g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.12g)、DBU (0.11ml) および 1-n-ブタンスルホンアミド (0.10g) から 6-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)ベンゾトリアゾール (0.13g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 0.90(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.40-1.48(2H, m), 1.76-1.82(2H, m), 3.57 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.93(2H, s), 6.89(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s), 10.0(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1688\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) : m/e 440 (M)

mp :  $158-160^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 4 1-1

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.44g、1.31mmol) をジメチルホルムアミド (16ml) に溶かし、N, N'-カルボニルジイミダゾール (319mg, 2.0mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。次いで、1-n-ブタンスルホンアミド (270mg, 2.0mmol) と DBU (300mg, 2.0mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$  で 14 時間加熱攪拌した。ジメチルホルムアミドを減圧留去し、残渣に 1N 塩酸を加え pH を 3 に調整した後析出した油状物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤を濾去して濾液を減圧濃縮した。残渣の油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル = 1/

1) で分離精製し、6-(1-n-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-3-メチルインダゾールを結晶性の油状物(0.53g)として得た。このものを酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、無色結晶(0.36g、60%)を得た。

mp : 133.6-135.0°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 8.82(1H, brs), 7.94(1H, s), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, d, J=1.7Hz), 7.09(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 6.63(1H, d, J=8.4Hz), 5.64(2H, s), 3.58(2H, m), 2.62(3H, s), 1.83(2H, quint, J=7.4Hz), 1.47(2H, sextet, J=7.4Hz), 0.94(3H, t, J=7.4Hz).

IR(Nujol) : 1681cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 453(M)

#### 実施例 4 1-2

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.335g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および1-ペンタンスルホンアミド(0.30g)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)-1H-インダゾール(0.39g)を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.82(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.40(4H, m), 1.66-1.74(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.69(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.67(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(1H, d, J=8.5Hz), 8.33(1H, s), 12.07(1H, brs).

IR(Nujol) : 1690 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 4 1-3

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.335g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)およびベンゼンスルホン

アミド (0.31 g) から 6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.36 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.68(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and 2.0Hz), 7.56(1H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.64(2H, t,  $J=7.7$ Hz), 7.67(1H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.72(1H, t,  $J=7.5$ Hz), 7.83(1H, d,  $J=8.5$ Hz), 8.02(2H, d,  $J=7.9$ Hz), 8.31(1H, s), 12.60(1H, brs).

IR(Nujol) : 1699  $\text{cm}^{-1}$

mp : 227.5-229  $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 4 1-4

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシー-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.335 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32 g)、DBU (0.30 ml) および (E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド (0.37 g) から (E)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチル-6-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール (0.17 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.68(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and 2.2Hz), 7.43-7.47(3H, m), 7.53(1H, d,  $J=15.4$  Hz), 7.64(1H, d,  $J=8.5$ Hz), 7.67(1H, d,  $J=15.5$ Hz), 7.76-7.79(2H, m), 7.85(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 8.34(1H, s), 12.35(1H, brs).

IR(Nujol) : 1694  $\text{cm}^{-1}$

mp : 209.5-210.5  $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 4 2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシー-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-エチル-2,4-(1H, 3H)-キナゾリンジオン (0.79g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.44g)、DBU (0.41g) および 1-n-ブタンスルホンアミド (0.37g) から 7-(1-n-ブタンスルホニルカルバモイル)



) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 3-エチル-2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (0.58g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.32-1.40(2H, m), 1.61(2H, quint.,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.46(2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.01(2H, quartet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.39(2H, s), 7.11(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.51(1H, s), 7.74(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.21(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s), 12.3(1H, brs).

IR(Nujol) : 1712, 1693, 1658 $\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  511(M)

mp : 212-214°C

#### 実施例 4 3

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (0.57g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.36g)、DBU (0.34ml) および 1-n-ブタンスルホンアミド (0.31g) から 7-(1-n-ブタンスルホンカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-2, 4 (1H, 3H) - キナゾリンジオン (0.65g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.39-1.46(2H, m), 1.70(2H, quint.,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.60(3H, s), 5.14(2H, s), 7.18(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 8.16(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 12.5(1H, brs).

IR(Nujol) : 1712, 1693, 1658 $\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  497(M)

mp : 212-214°C

#### 実施例 4 4

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)

—4(3H)—キナゾリノン(0.35g)、N, N'—カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および1—n—ブタンスルホンアミド(0.27g)から7—(1—n—ブタンスルホニルカルバモイル)—3—(2, 4—ジクロロベンジル)—4(3H)—キナゾリノン(0.38g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.87(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.38-1.46(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 3.54(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.25(2H, s), 7.21(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.99(1H, dd,  $J=8.3$  and  $1.7\text{Hz}$ ), 8.23(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.25(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s), 12.40(1H, brs).

IR(Nujol):  $1694\text{cm}^{-1}$

Mass(FD):  $m/e$  468 ( $M+1$ )

mp:  $245-247^\circ\text{C}$

#### 実施例 4 5

実施例 1 と同様にして、7—カルボキシ—2—(2, 4—ジクロロベンジル)—3—メチル—4(3H)—キナゾリノン(0.19g)、N, N'—カルボニルジイミダゾール(0.21g)、DBU(0.20ml)および1—n—ブタンスルホンアミド(0.20g)から7—(1—n—ブタンスルホニルカルバモイル)—2—(2, 4—ジクロロベンジル)—3—メチル—4(3H)—キナゾリノン(0.09g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.96(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.48-1.53(2H, m), 1.84-1.91(2H, m), 3.58-3.62(5H, m), 4.29(2H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.23-7.26(1H, m), 7.50(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 8.36(1H, brs), 8.39(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

IR(Nujol):  $1690, 1661\text{cm}^{-1}$

Mass(FD):  $m/e$  482 ( $M+1$ )

mp:  $244-246^\circ\text{C}$

#### 実施例 4 6

反応の後処理工程において3N塩酸を用いpHを1に調整する以外は実施例1と同様にして、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩(0.27g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.34g)、DBU(0.31ml)および1-n-ブタンスルホンアミド(0.29g)から6-(1-n-ブタンスルホンカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-3,4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・塩酸塩(0.16g)を微黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.82(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.27-1.33(2H, m), 1.48-1.56(2H, m), 2.43(3H, s), 3.04(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.72(2H, s), 4.86(2H, s), 7.01(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 7.75(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 12.0(1H, brs).

IR(Nujol):  $1642\text{cm}^{-1}$

Mass(FD):  $m/e$  467 (M)

mp:  $258^\circ\text{C}$  (分解)

#### 実施例 47-1

実施例1と同様にして、7-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.36g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および1-n-ペンタンスルホンアミド(0.30g)から1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-7-(1-n-ペンタンスルホンカルバモイル)-4(1H)-キナゾリノン(0.47g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.18-1.26(2H, m), 1.29-1.35(2H, m), 1.60-1.67(2H, m), 2.67(3H, s), 3.48(2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 5.70(2H, s), 7.14(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33-7.36(1H, m), 7.83-7.86(2H, m), 8.07(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

IR(Nujol):  $1738, 1694\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) : m/e 496(M+1)

mp : 168-170°C

#### 実施例 47-2

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.36g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml) およびベンゼンスルホンアミド(0.31g) から7-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4(1H)-キナゾリノン(0.50g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.66(3H, s), 5.68(2H, s), 7.11(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.61(2H, t, J=7.9Hz), 7.71(1H, t, J=7.5 Hz), 7.80(1H, s), 7.84(1H, d, J=2.1Hz), 7.94(2H, d, J=7.9Hz), 8.03(1H, d, J=8.2Hz), 8.29(1H, d, J=8.3Hz).

IR(Nujol) : 1735, 1698cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 502(M+1)

mp : 214-216°C

#### 実施例 48

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-1, 4-ジヒドロ-2-メチルキナゾリン・1/2 硫酸塩(0.100g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.122g)、DBU(0.11ml) およびベンゼンスルホンアミド(0.113g) から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-1, 4-ジヒドロ-2-メチル-7-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)キナゾリン・塩酸塩(0.075g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.18-1.34(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.43(3H, s), 3.40-3.50(2H, m), 4.86(2H, s), 5.30(2H, s), 7.27(1H, s), 7.37(1H, s), 7.38(1H, d, J=2.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.2Hz), 7.79(1H, d, J=1.9Hz), 7.81(1H, d, J=7.9Hz), 11.4(1H, brs), 12.1(1H, brs).

IR(Nujol) : 1685cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 482(M+1)

mp : 184-186°C

#### 実施例 4 9

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(0.28g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23g)、DBU(0.21ml) および 1-n-ブタンスルホンアミド(0.19g) から 7-(1-n-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチル-2(1H)-キノキサリノン(0.17g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.32-1.40(2H, m), 1.62(2H, quint., J=7.5Hz), 2.51(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.5Hz), 5.48(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, dd, J=8.5 and 2.3Hz), 7.69(1H, s), 7.75(1H, d, J=2.3Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.90(1H, d, J=8.3Hz), 12.2(1H, brs).

IR(Nujol) : 1708, 1692cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 481 (M)

mp : 223-225°C

#### 実施例 5 0

実施例 1 と同様にして、7-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-4-メチル-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン(0.28g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.22g)、DBU(0.20ml) および 1-n-ブタンスルホンアミド(0.18g) から 7-(1-n-ブタンスルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-4-メチル-2, 3(1H, 4H)-キノキサリンジオン(0.32g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.30-1.38(2H, m), 1.60(2H, quint., J=7.7Hz), 3.46(2H, t, J=7.2Hz), 3.59(3H, s), 5.37(2H, s), 7

.17(1H, d, J=8.5Hz), 7.28(1H, dd, J=8.5 and 2.2Hz), 7.45 (1H, d, J=1.8Hz), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.75(1H, d, J=2.1Hz), 7.86(1H, dd, J=7.2 and 1.8Hz), 12.1(1H, brs).

IR(Nujol) : 1682cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 497 (M)

mp : 243-246°C

#### 実施例 5 1

実施例 1 と同様にして、3-カルボキシ-4-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エチルイミダゾ[1, 2-b]ピラゾール(0.546g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.524g)、1-n-ペンタンスルホンアミド(0.488g)およびDBU(0.491g)から4-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-エチル-3-(1-n-ペンタンスルホンニルカルバモイル)イミダゾ[1, 2-b]ピラゾール(0.140g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD3OD, δ ppm) : 0.77(3H, t, J=7.1Hz), 1.11-1.27(7H, m), 1.58(2H, m), 2.45(2H, m), 3.26(2H, m), 5.78(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.12(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.36(1H, s), 7.43(1H, d, J=2.1Hz), 8.01 (1H, s)

IR(Nujol) : 1661cm<sup>-1</sup>

Mass(FD) : m/e 470(M)

mp : 165-166.5°C

#### 実施例 5 2

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.40g)の粗精製物、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.30ml)および1-n-ペンタンスルホンアミド(0.31g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-n-ペンタンスルホンニルカルバモイル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.07g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.21-1.37(4H, m), 1.61-1.68(2H, m), 2.26(3H, s), 3.33(2H, m), 4.44(2H, s), 6.86(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.77(1H, brs), 8.84(1H, s).

IR(Nujol) :  $1659\text{cm}^{-1}$

mp :  $264-267^\circ\text{C}$

#### 実施例 5 3 - 1

実施例 1 と同様にして、4 - (4 - フェニルフェニルオキシ) - 6 - キノリンカルボン酸 (227mg) から 6 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 - (4 - フェニルフェニルオキシ) キノリン (91mg) を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19-1.39 (4H, br), 1.57-1.70 (2H, br), 3.20 (2H, br), 6.72 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.38-7.53 (5H, m), 7.73 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 8.98 (1H, s).

#### 実施例 5 3 - 2

実施例 1 と同様にして、4 - (4 - フェニルベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボン酸 (600 mg) から 6 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) - 4 - (4 - フェニルベンジルオキシ) キノリン (814mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 0.80 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.33 (4H, br), 1.52-1.64 (2H, br), 3.03-3.09 (2H, m), 5.49 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.64-7.75 (6H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, s).

#### 実施例 5 4

実施例 1 と同様にして、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルベンゾ [b] フラン (0.30g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.28g)、DBU (0.26ml) および 1 - ペンテン - 1 - スルホンアミド (0.30g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ( (E) )

ーペンテンー1ースルホニル)カルバモイル)ベンゾ [b] フラン (0.24g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.40-1.48(2H, m), 2.23(2H, quartet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.77(2H, quartet,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.09(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.83-6.90(1H, m), 7.13(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.8$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 12.05(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1657\text{cm}^{-1}$

mp :  $191-192^\circ\text{C}$

#### 実施例 5 5 - 1

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-1H-インダゾール (0.35g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) および 1-n-ペンタンスルホンアミド (0.30g) から 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-6-(1-n-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール (0.47g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.23-1.40(7H, m), 1.65-1.73(2H, m), 2.95(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.52(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.70(2H, s), 6.71(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, dd,  $J=8.5$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.32(1H, s), 12.07(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1690\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 5 5 - 2

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-エチル-1H-インダゾール (0.35g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.31g) から 6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジ



ル) - 3 - エチル - 1 H - インダゾール (0.38g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.93(2H, quartet,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.69(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J=8.5$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 7.64(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.01(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.28(1H, s), 12.55(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1697\text{cm}^{-1}$

mp :  $208-209^\circ\text{C}$

#### 実施例 5 6

実施例 1 と同様にして、6 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (0.20g) の粗精製物、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.32g)、DBU (0.30ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.31g) から 6 - (ベンゼンスルホンカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (0.07g) を褐色固体として得た。

mp :  $308-310^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.33(3H, s), 4.51(2H, s), 7.05(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.56(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.60-7.63 (1H, m), 7.71(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 8.09-8.14(1H, m), 8.98(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1664\text{cm}^{-1}$

Mass(FD) :  $m/e$  473(M)

#### 実施例 5 7 - 1

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (45mg) から 3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホンカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (32mg) を白色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 0.79(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.19-1.40(4H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.86(2H, s), 6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.22(1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : 467(M-H) $^-$

#### 実施例 5 7 - 2

実施例 1 と同様にして、3 - ( (3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (78 mg) から 3 - ( (3 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチル - 5 - n - ペンタンスルホニルカルバモイル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (47 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 0.79(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.22-1.41(4H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.63(3H, s), 3.57(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.13(2H, s), 7.43-7.58(2H, m), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.20(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : 489(M-H) $^-$

#### 実施例 5 8

実施例 1 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルボン酸 (130 mg) から 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 5 - (n - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン (125 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 0.78(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.17-1.38(4H, m), 1.60-1.72(2H, m), 2.47(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32-7.48(4H, m), 7.65(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80-7.86(2H, m), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s)

Mass(ESI) : 524(M-H) $^-$

#### 実施例 5 9

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(78mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(47mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 0.86(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40-1.49(2H, m), 2.20-2.28(2H, m), 2.52(3H, s), 5.87(2H, s), 6.72-6.80(2H, m), 6.87-6.97(1H, m), 7.35-7.48(3H, m), 7.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 7.98(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) : 507(M-H) $^-$

#### 実施例 60-1

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.28g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.32g)、DBU(0.31ml) および 1-ペンタンスルホンアミド(0.30g) から 1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール(0.16g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$  : 0.81(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.22-1.30(2H, m), 1.32-1.39(2H, m), 1.66-1.73(2H, m), 2.53(3H, s), 3.52(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.75(2H, s), 6.84(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.64-7.67(3H, m), 7.78(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.38(1H, s), 12.09(1H, brs).

IR(Nujol) : 1684  $\text{cm}^{-1}$

mp : 172-173  $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 60-2

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール(0.25g)、N, N'-カルボ

ニルジイミダゾール (0.30 g)、DBU (0.30 ml) およびベンゼンスルホンアミド (0.29 g) から 6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.17 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.51(3H, s), 5.73(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36-7.40(1H, m), 7.45(2H, t,  $J=7.7$ Hz), 7.53(1H, dd,  $J=8.2$  and 1.9 Hz), 7.56(1H, dd,  $J=8.6$  and 1.2Hz), 7.60-7.68(3H, m), 7.69-7.74(1H, m), 7.78(1H, d,  $J=1.8$ Hz), 7.84(1H, d,  $J=8.9$ Hz), 7.99-8.02(2H, m), 8.34(1H, s), 12.57(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1702\text{ cm}^{-1}$

mp :  $211-212\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 60-3

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.27 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.32 g)、DBU (0.31 ml) および (E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド (0.37 g) から (E)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール (0.25 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.74(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.35-7.83(15H, m), 7.87(1H, d,  $J=9.0$ Hz), 8.39(1H, s), 12.35(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1687\text{ cm}^{-1}$

mp :  $241-242\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 60-4

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.22 g)、N, N'-カルボ

ニルジイミダゾール (0.16 g)、DBU (0.15 ml) および 1-ペンテン-1-スルホンアミド (0.15 g) から 1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)-1H-インダゾール (0.10 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.86(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.42-1.48(2H, m), 2.21-2.27(2H, m), 2.53(3H, s), 5.74(2H, s), 6.77-6.83(2H, m), 6.87-6.92(1H, m), 7.38(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=7.8$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.61-7.67(3H, m), 7.79(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.35(1H, s), 12.20(1H, brs).

IR(Nujol):  $1682\text{ cm}^{-1}$

mp: 201-202 °C

#### 実施例 60-5

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.18 g)、DBU (0.18 ml) および (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (0.22 g) から 1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-6-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-1H-インダゾール (0.10 g) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.51(3H, s), 5.46(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.74(2H, s), 6.02(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.75-6.84(2H, m), 7.34-7.85(11H, m), 7.97(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.33(1H, s), 12.51(1H, brs).

IR(Nujol):  $1694\text{ cm}^{-1}$

#### 実施例 60-6

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.18 g)、DBU (0.18 ml) および (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (0.20 g) から 1-(2-クロロ-4-フェニ

ルベンジル) - 3 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) - 1 H - インダゾール ( 0. 1 0 g ) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.36(3H, s), 2.50(3H, s), 5.72(2H, s), 6.02(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.37-7.48(5H, m), 7.52(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.27(1H, s), 12.50(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1706\text{ cm}^{-1}$

mp :  $188-190\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 1 - 1

実施例 1 と同様にして、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 6 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール ( 0. 2 5 g )、N, N' - カルボニルジイミダゾール ( 0. 2 1 g )、DBU ( 0. 2 0 m l ) および 1 - ペンタンスルホンアミド ( 0. 2 0 g ) から 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 3 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) - 1 H - インダゾール ( 0. 2 5 g ) を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.24-1.40(4H, m), 1.67-1.73(2H, m), 2.51(3H, s), 3.52(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.67(2H, s), 6.71(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.46(1H, dd,  $J=8.3$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.34(1H, s), 12.06(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1694\text{ cm}^{-1}$

#### 実施例 6 1 - 2

実施例 1 と同様にして、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 6 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール ( 0. 2 5 g )、N, N' - カルボニルジイミダゾール ( 0. 2 1 g )、DBU ( 0. 2 0 m l ) およびベンゼンスルホンアミド ( 0. 2 1 g ) から 6 - ( ベンゼンスルホニルカルバモイル ) - 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール ( 0. 1 9 g ) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.46(1H, dd,  $J=8.3$  and 1.9Hz), 7.56(1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.64(2H, brt,  $J=6.6$ Hz), 7.71(1H, brd,  $J=7.1$ Hz), 7.78(1H, d,  $J=7.1$ Hz), 7.80-7.84(1H, m), 8.01(2H, d,  $J=7.5$ Hz), 8.29(1H, s), 12.58(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1702\text{ cm}^{-1}$

mp :  $213-215\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 1 - 3

実施例 1 と同様にして、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (0.25 g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.21 g)、DBU (0.20 ml) および (E) - (2 - フェニルエテニル) スルホンアミド (0.24 g) から (E) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 3 - メチル - 6 - ((2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 1 H - インダゾール (0.18 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.66(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.43-7.48(4H, m), 7.53(1H, d,  $J=15.6$ Hz), 7.63(1H, dd,  $J=8.5$  and 1.3 Hz), 7.67(1H, d,  $J=15.5$ Hz), 7.77(1H, d,  $J=1.9$ Hz), 7.78(2H, d,  $J=2.0$ Hz), 7.85(1H, d,  $J=8.5$ Hz), 8.34(1H, s), 12.35(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1691\text{ cm}^{-1}$

mp :  $211.5-212.5\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 2 - 1

実施例 1 と同様にして、5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンゾ [b] フラン (0.27 g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.26 g)、DBU (0.26 ml) および 1 - ペンテン - 1 - スルホンアミド (0.26 g) から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - ((E) - 1 - ペンテン - 1 - スルホニル) カルバモイル) ベンゾ [b] フラン (0.095 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.39-1.48(2H, m), 2.23(2H, quartet,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.41(3H, s), 4.08(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 6.83-6.90(1H, m), 7.17(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 12.07(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1659\text{ cm}^{-1}$

mp :  $158-159\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 2 - 2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0. 27 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0. 26 g)、DBU (0. 26 ml) および (E)-(2-フェニルエテニル) スルホンアミド (0. 31 g) から (E)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン (0. 14 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 7.15(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.31(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.40-7.57(6H, m), 7.62(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.69-7.72(2H, m), 7.83(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

IR(Nujol) :  $1685\text{ cm}^{-1}$

mp :  $184-185\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 2 - 3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ [b] フラン (0. 27 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0. 26 g)、DBU (0. 26 ml) および 4-ビニルベンゼン スルホンアミド (0. 31 g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンゾ [b] フラン (0. 23 g) を淡黄色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.07(2H, s), 5.46(1H, d,  $J=11.1$  Hz), 6.01(1H, d,  $J=17.6$  Hz), 6.82(1H, dd,  $J=17.7$  and  $11.1$  Hz), 7.16(1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.2$  Hz), 7.57(1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.62(1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.70(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.75(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.8$  Hz), 7.91-7.94(3H, m), 12.40(1H, brs)

IR(Nujol) :  $1684\text{ cm}^{-1}$

mp :  $210-211\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 3 - 1

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23 g)、DBU(0.22 ml)および1-ペンタンスルホンアミド(0.22 g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.20 g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.19-1.35(4H, m), 1.61-1.67(2H, m), 2.45(3H, s), 3.45-3.55(2H, m), 4.14(2H, s), 7.25(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36(1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.44(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.54(1H, dd,  $J=8.0$  and  $1.8$  Hz), 7.61(1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.65(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.76(1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.83(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8$  Hz), 8.05(1H, s), 12.01(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1685\text{ cm}^{-1}$

mp :  $150-151\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 3 - 2

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23 g)、DBU(0.22 ml)およびベンゼンスルホンアミド(0.23 g)から5-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.

1.8 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 4.12(2H, s), 7.22(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.37(1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.45(2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.53(1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57-7.62(3H, m), 7.63-7.69(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.95-8.00(3H, m), 12.45(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1703\text{ cm}^{-1}$

mp :  $185-186\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 63-3

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23 g)、DBU(0.22 ml)および(E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド(0.27 g)から(E)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.28 g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 4.12(2H, s), 7.20(1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.34-7.58(10H, m), 7.64(2H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.69(2H, brs), 7.75(1H, s), 8.04(1H, s).

IR(Nujol) :  $1698\text{ cm}^{-1}$

mp :  $218-219\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 63-4

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.25 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.23 g)、DBU(0.22 ml)および4-ビニルベンゼンスルホンアミド(0.27 g)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼンスルホニルカルバモイル)ベンゾ[b]フラン(0.28 g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 4.12(2H, s), 5.44(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.99(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.78(1H, dd,  $J=17.7$  and  $11.0\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.44(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=8.1$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.59(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.64-7.69(4H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 12.46(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1706\text{ cm}^{-1}$

mp :  $176-178\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 3 - 5

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (0.22 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.16 g)、DBU (0.15 ml) および 1-ペンテン-1-スルホンアミド (0.27 g) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-((E)-1-ペンテン-1-スルホニル)カルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン (0.28 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.84(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.37-1.45(2H, m), 2.18-2.24(2H, m), 2.45(3H, s), 4.14(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.82-6.89(1H, m), 7.23(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.44(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s), 12.07(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1688\text{ cm}^{-1}$

mp :  $166-167\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 6 4 - 1

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルベンゾ〔b〕フラン (0.21 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.19 g)、DBU (0.18 ml) および 1-ペンタンスルホンアミド (0.18 g) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン (

0.07 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.23-1.29(2H, m), 1.31-1.38(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.42(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 4.07(2H, s), 7.12(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.6$  and  $1.9\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1688\text{ cm}^{-1}$

mp :  $133-134.5\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 64-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.21 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.19 g)、DBU(0.18 ml) およびベンゼンスルホンアミド(0.18 g) から 5-(ベンゼンスルホンカルバモイル)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.21 g) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.45(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.0\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.62(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.68-7.72(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.96-7.99(2H, m), 12.45(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1703\text{ cm}^{-1}$ .

mp :  $176-177\text{ }^\circ\text{C}$

#### 実施例 64-3

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルベンゾ[b]フラン(0.21 g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.19 g)、DBU(0.18 ml) および (E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド(0.21 g) から (E)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スル

ホニルカルバモイル)・ベンゾ〔b〕フラン(0.13g)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.40(3H, s), 4.05(2H, s), 7.09(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.42-7.47(5H, m), 7.49(1H, d,  $J=15.4$  Hz), 7.59(1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.64(1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.73(1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.74-7.77(1H, m), 7.82(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.9$  Hz), 7.99(1H, d,  $J=1.8$  Hz), 12.20(1H, brs).

IR(Nujol):  $1687\text{ cm}^{-1}$

mp:  $214-215^\circ\text{C}$

#### 実施例 65-1

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3-H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(76mg)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3-H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(84mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.21(1H, dd,  $J=8$  and  $1$  Hz), 7.35(2H, d,  $J=8$  Hz), 7.52(1H, d,  $J=1$  Hz), 8.01-8.12(3H, m).

Mass(ESI):  $m/z$  487 (M-1)

mp:  $127-128^\circ\text{C}$

#### 実施例 65-2

実施例 1 と同様にして、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3-H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(82mg)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3-H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(96mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.60(3H, s), 5.42(1H, d,  $J=10$  Hz), 5.54(2H, s), 5.89(1H, d,  $J=16$  Hz), 6.65-6.80(2H, m), 7.21(1H, dd,  $J=8$  and  $1$  Hz), 7.50-7.59(3H, m), 8.04-8.14(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 499 (M-1)

mp : 194-195 °C

#### 実施例 6 5 - 3

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (100 mg) と (E) - (2 - フェニルエテン) スルホンアミド (82 mg) から (E) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - { (2 - フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (96 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.21(2H, m), 7.37-7.46(2H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.82(1H, d, J=15Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 10.0(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 499 (M-1)

mp : 192-194 °C

#### 実施例 6 5 - 4

実施例 1 と同様にして、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (165 mg) と 5 - クロロチオフエン - 2 - スルホンアミド (140 mg) から 5 - { (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル } - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (150 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.61(3H, s), 5.55(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.20(1H, dd, J=8 and 2Hz), 7.52(1H, d, J=2Hz), 7.76(1H, d, J=4Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 513 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 206-207 °C

#### 実施例 6 5 - 5

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(166 mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(176 mg)から5-((5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(152 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.64(3H, s), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53(1H, s), 7.74(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  557, 559 ( $\text{M-H}^-$ )

mp : 168-169 °C

#### 実施例 66-1

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(72 mg)から(E)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(77 mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8$  and  $1\text{Hz}$ ), 7.38-7.46(3H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.68(1H, brs), 7.81(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.0(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/z$  545 ( $\text{M-1}$ )

mp : 204-205 °C

#### 実施例 66-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)と

(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(72mg)から3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(96mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 5.44(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.52(2H, s), 5.89(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.75(1H, dd,  $J=16$  and  $10\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, brs), 8.03-8.15(4H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  545 (M-1)

mp : 208-210 °C

#### 実施例 67-1

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(100mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(73mg)から3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(70mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.67(3H, s), 5.42(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 5.85(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J=16$  and  $10\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38-7.52(6H, m), 7.59(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, brs), 8.01-8.12(4H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  541 (M-1)

mp : 178-179 °C

#### 実施例 67-2

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(100mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(73mg)から(E)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-[(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン



(7.8 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.66(3H, s), 5.61(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.34-7.60(11H, m), 7.71(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.6(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/z$  541 (M-1)

mp : 216-218 °C

#### 実施例 67-3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (100 mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (79 mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-〔(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (7.8 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.69(3H, s), 5.60(2H, s), 6.84-6.91(2H, m), 7.34-7.50(4H, m), 7.52-7.60(2H, m), 7.67-7.74(2H, m), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  555 (M-1)

mp : 210-212 °C

#### 実施例 67-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (136 mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (221 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.39(3H, s), 2.67(3H, s), 5.62(2H, s), 6.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.36-7.50(4H, m), 7.58(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H,

d, J=2Hz), 7.99(2H, d, J=8Hz), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 529 (M-1)

mp : 171-173 °C

#### 実施例 67-5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド (192mg) から 5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (198mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.68(3H, s), 5.61(2H, s), 6.87(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=5Hz), 7.36-7.50(4H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, s), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 601 (M-1)

mp : 205-207 °C

#### 実施例 67-6

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-エチルベンゼン)スルホンアミド (147mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-〔(4-エチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (213mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.22(3H, t, J=8Hz), 2.63-2.75(5H, m), 5.62(2H, s), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.29(2H, d, J=8Hz), 7.36-7.50(4H, m), 7.60(2H, d, J=8Hz), 7.73(1H, d, J=2Hz), 8.01(2H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.11(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 529 (M-1)

mp : 205-206 °C

#### 実施例 6 8

実施例 1 と同様にして、3 - [2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (58 mg) とベンゼンスルホンアミド (36 mg) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - [2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (53 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.10(1H, t, J=4Hz), 7.32-7.39(2H, m), 7.44-7.52(3H, m), 7.59(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H, brs), 8.05-8.14(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 521 (M-1)

mp : 225-226 °C

#### 実施例 6 9

実施例 1 と同様にして、3 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (30 mg) とベンゼンスルホンアミド (17 mg) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (27 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 5.59(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.38(1H, d, J=8Hz), 7.46-7.54(2H, m), 7.59-7.65(2H, m), 8.04-8.19(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 555 (M-1)

mp : 215-217 °C

#### 実施例 7 0 - 1

実施例 1 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチ

ル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(42mg)と1-ペンタンスルホンアミド(29mg)から3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(42mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=8Hz), 1.22(3H, d, J=8Hz), 1.28-1.50(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.58-2.68(5H, m), 3.51-3.59(2H, m), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, brd, J=8Hz), 7.31(1H, brs), 8.12(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 9.81(1H, brs).

Mass(ESI): m/z 461 (M-1)

mp: 138-139 °C

#### 実施例70-2

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(42mg)とベンゼンスルホンアミド(30mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(30mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.24(3H, t, J=8Hz), 2.59-2.70(5H, m), 5.56(2H, s), 6.68(1H, d, J=8Hz), 7.04(1H, brd, J=8Hz), 7.33(1H, brs), 7.51-7.68(3H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.19(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI): m/z 467 (M-1)

mp: 167-168 °C

#### 実施例70-3

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(42mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(33mg)から3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(33mg)を淡黄色結晶

として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.24(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.41(3H, s), 2.60-2.70(5H, m), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.04(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.37(3H, m), 8.01-8.10(4H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  481 (M-1)

mp : 190-191 °C

#### 実施例 70-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (42 mg) と (E)-(2-フェニルエテン) スルホンアミド (35 mg) から (E)-3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-5-[(2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (33 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.23(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.57-2.68(5H, m), 5.55(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.31(1H, br s), 7.36-7.46(3H, m), 7.55(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  493 (M-1)

mp : 184-185 °C

#### 実施例 71

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (125 mg) とベンゼンスルホンアミド (69 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (46 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5.37(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.57(2H, s), 5.80(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.68(1H, dd,  $J=16$  and  $10\text{Hz}$ ), 6.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23-7.3

0(1H, overlapped with H<sub>2</sub>O), 7.49-7.69(4H, m), 8.05(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 465 (M-1)

mp : 174-175 °C

#### 実施例 7 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(60mg)とベンゼンスルホンアミド(49mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-メチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(50mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.35(3H, s), 2.61(3H, s), 5.54(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d), 7.31(1H, s), 7.48-7.69(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 453 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 213-215 °C

#### 実施例 7 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(110mg)とベンゼンスルホンアミド(70mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(81mg)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.24-1.38(4H, m), 1.50-1.68(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 2.62(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 509 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 174-175 °C

#### 実施例 7 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-イソブチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(102mg)とベンゼンスルホンアミド(70mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-イソブチルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(99mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.76-1.95(1H, m), 2.46(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 495 (M-H) $^-$

mp : 183-184 °C

#### 実施例 7 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(141mg)とベンゼンスルホンアミド(88mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(120mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.82-1.76(11H, m), 2.46(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61(3H, s), 5.56(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, s), 7.49-7.69(3H, m), 8.01-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 535 (M-H) $^-$

mp : 170-171 °C

#### 実施例 7 6

実施例 1 と同様にして、(E)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテ

ニル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (140 mg) とベンゼンスルホンアミド (85 mg) から (E)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル) ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (128 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.27-7.66(10H, m), 8.01-8.11(2H, m), 8.11-8.30(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  541 (M-H) $^-$

mp : 262-263 °C

#### 実施例 77

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (98 mg) とベンゼンスルホンアミド (57 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (8 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.30-7.45(5H, m), 7.48-7.66(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  545 (M-H) $^-$

mp : 190-191 °C

#### 実施例 78

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (65 mg) とベンゼンスルホンアミド (50 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-メトキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (51 mg) を白色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 3.81(3H, s), 5.51(2H, s), 6.80(2H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.22(2H, m), 10.50(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 469 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 151-152 °C

#### 実施例 7 9

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (61 mg) とベンゼンスルホンアミド (45 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-イソプロポキシベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (53 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.33(6H, d, J=7Hz), 2.63(3H, s), 4.53(1H, sept, J=7Hz), 5.50(2H, s), 6.75(2H, s), 7.00(1H, s), 7.48-7.70(3H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.16(2H, d, J=8Hz), 10.20(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 497 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 177-179 °C

#### 実施例 8 0

実施例 1 と同様にして、3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (75 mg) とベンゼンスルホンアミド (51 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(n-ブトキシ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (88 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.98(3H, t, J=7Hz), 1.39-1.57(2H, m), 1.69-1.82(2H, m), 2.63(3H, s), 3.97(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.68(3H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.13-8.20(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 511 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 181-182 °C

## 実施例 8 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(45mg)とベンゼンスルホンアミド(30mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(46mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95-1.90(11H, m), 2.62(3H, s), 3.74(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.01(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 7.99-8.09(2H, m), 8.12-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  551 ( $\text{M-H}^-$ )

mp : 122-125 °C

## 実施例 8 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(103mg)とベンゼンスルホンアミド(56mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((2-(N-メチル-N-(2-ピリジニル)アミノ)エチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(54mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 3.12(3H, s), 3.98(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.19(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.57(1H, dd,  $J=8$  and  $5\text{Hz}$ ), 6.78(2H, s), 7.10(1H, s), 7.38-7.67(4H, m), 7.99-8.10(2H, m), 8.12-8.21(3H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  591 ( $\text{M+H}^+$ )

mp : 104-105 °C

## 実施例 8 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(131 mg)とベンゼンスルホンアミド(92 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(53 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 5.52(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(1H, s), 7.48-7.68(3H, m), 8.00-8.10(2H, m), 8.12-8.20(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  485 (M-H) $^-$

mp : 165-166 °C

#### 実施例 8 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(99 mg)とベンゼンスルホンアミド(64 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(メチルスルフィニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(90 mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 2.78(3H, s), 5.63(2H, s), 6.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50-7.71(3H, m), 7.88(1H, s), 8.05-8.15(2H, m), 8.15-8.22(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  501 (M-H) $^-$

mp : 230-231 °C

#### 実施例 8 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(100 mg)とベンゼンスルホンアミド(62 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニル)ベンジル)

－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン（１１８ｍｇ）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.48(3H, s), 3.29(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.70-7.80(2H, m), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13-8.18(2H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  517 (M-H) $^-$

#### 実施例 8 6

実施例 1 と同様にして、３－（４－（ベンジルアミノ）－２－クロロベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸（７０ｍｇ）とベンゼンスルホンアミド（４１ｍｇ）から５－（ベンゼンスルホニルカルバモイル）－３－（４－（ベンジルアミノ）－２－クロロベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン（５５ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.45(3H, s), 4.23(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 6.49(1H, dd,  $J=2$  and  $8\text{Hz}$ ), 6.61-6.68(3H, m), 7.20-7.32(5H, m), 7.65(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, dd,  $J=1$  and  $8\text{Hz}$ ), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  544 (M-H) $^-$

#### 実施例 8 7

実施例 1 と同様にして、３－（４－（ $n$ -ブチルアミノ）－２－クロロベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸（４５ｍｇ）とベンゼンスルホンアミド（２９ｍｇ）から５－（ベンゼンスルホニルカルバモイル）－３－（４－（ $n$ -ブチルアミノ）－２－クロロベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン（５０ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 0.89(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.30-1.42(2H, m), 1.43-1.55(2H, m), 2.47(3H, s), 2.93(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 5.97(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),

6.45(1H, d, J=8Hz), 6.63(1H, d, J=7Hz), 6.67(1H, d, J=8Hz), 7.65(2H, t, J=7Hz), 7.73(1H, t, J=7Hz), 7.87(1H, dd, J=1 and 8Hz), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 510 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 8 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(55mg)とベンゼンスルホンアミド(38mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(60mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48(3H, s), 2.89(6H, s), 5.68(2H, s), 6.60(1H, dd, J=2 and 8Hz), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=2Hz), 7.64(2H, t, J=8Hz), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 482 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 8 9

実施例 1 と同様にして、3-(4-(アセチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(98mg)とベンゼンスルホンアミド(64mg)から3-(4-(アセトアミド)-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(92mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.02(3H, s), 2.44(3H, s), 5.73(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.60(2H, t, J=7Hz), 7.70(1H, t, J=7Hz), 7.86(1H, d, J=8Hz), 7.97-8.00(3H, m), 8.10(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 496 (M-H)<sup>-</sup>

## 実施例 9 0

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(69mg)とベンゼンスルホンアミド(41mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(61mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.47(3H, s), 3.04(3H, s), 5.77(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, s), 7.62(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.71(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  532 (M-H) $^-$

## 実施例 9 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(240mg)とベンゼンスルホンアミド(163mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(284mg)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 2.47(3H, s), 5.93(2H, s), 6.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, dd,  $J=2$  and  $8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.43(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/z$  484 (M-H) $^-$

## 実施例 9 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(199mg)とベンゼンスルホンアミド(142mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(115mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.91(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60-7.69(2H, m), 7.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10-8.19(2H, m), 9.99(1H, s), 12.25(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/z$  467 (M-1)

mp : 253-255 °C

### 実施例 9 3

実施例 1 と同様にして、3 - { 2 - クロロ - 4 - { (チアゾリジン - 2, 4 - ジオン - 5 - イリデン) メチル } ベンジル } - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (59 mg) とベンゼンスルホンアミド (32 mg) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - { 2 - クロロ - 4 - { (2, 4 - ジオキソ - 1, 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン) メチル } ベンジル } - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン (46 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.48(3H, s), 5.89(2H, s), 6.85(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60-7.75(3H, m), 7.79(1H, s), 7.86(1H, s), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00-8.05(2H, m), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  566 (M-1)

mp : 271-274 °C

### 実施例 9 4

実施例 1 と同様にして、3 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (65 mg) とベンゼンスルホンアミド (48 mg) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン (67 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.47(3H, s), 5.81(2H, s), 6.85(1H, dt,  $J=1$  and  $8\text{Hz}$ ), 7.15(1H, dt,  $J=2$  and  $8\text{Hz}$ ), 7.58-7.67(3H, m), 7.73(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) : m/z 457 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 9 5

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (70 mg) とベンゼンスルホンアミド (45 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3-(2, 4, 6-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (82 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.68(3H, s), 5.85(2H, s), 7.67(2H, t, J=8Hz), 7.73-7.81(3H, m), 7.84(1H, d, J=8Hz), 8.04(2H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 507 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 9 6

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (140 mg) とベンゼンスルホンアミド (89 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3-(2, 3, 4-トリクロロベンジル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (141 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.46(3H, s), 5.82(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.61(1H, t, J=8Hz), 7.70(1H, t, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.01(2H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 507 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 9 7

実施例 1 と同様にして、3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (100 mg) とベンゼンスルホンアミド (67 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (108 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.50(3H, s), 5.80(2H, s), 6.97(1H, d, J=9Hz), 7.65(



2H, t, J=8Hz), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 491 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 9 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(70mg)とベンゼンスルホンアミド(39mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(58mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.47(3H, s), 5.78(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.67(3H, m), 7.72(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.13(2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 565 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 9 9

実施例 1 と同様にして、3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(55mg)とベンゼンスルホンアミド(38mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2, 5-ジクロロチオフェン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(57mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.57(3H, s), 5.63(2H, s), 6.95(1H, s), 7.65(2H, t, J=7Hz), 7.73(1H, t, J=7Hz), 7.88(1H, d, J=8Hz), 8.05(2H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 479 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 0 0

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4, 5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン

酸 (80 mg) とベンゼンスルホンアミド (55 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4,5-(メチレンジオキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (43 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.49(3H, s), 5.72(2H, s), 6.03(2H, s), 6.42(1H, s), 7.20(1H, s), 7.63(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  483 (M-H) $^-$

#### 実施例 101

実施例 1 と同様にして、3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (80 mg) とベンゼンスルホンアミド (54 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((2-クロロキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (20 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.53(3H, s), 5.92(2H, s), 7.56-7.72(4H, m), 7.78-8.00(8H, m), 8.15(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  490 (M-H) $^-$

#### 実施例 102-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (90 mg) とベンゼンスルホンアミド (57 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (90 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.48(3H, s), 5.92(2H, s), 6.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61-7.67(3H, m), 7.90(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01-8.03(3H, m), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  507 (M-H) $^-$

## 実施例 102-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)と1-ペンタンスルホンアミド(98mg)から3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(143mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.27-1.52(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.62(3H, s), 3.51-3.59(2H, m), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.45(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, brs), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.24(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.75(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/z$  501 (M-1)

mp : 154-155 °C

## 実施例 102-3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)と4-(メチルベンゼン)スルホンアミド(111mg)から3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(176mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.41(3H, s), 2.61(3H, s), 5.62(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, brs), 8.02(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  521 (M-1)

mp : 174-175 °C

## 実施例 103

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2

ーメチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (65 mg) とベンゼンスルホンアミド (42 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (67 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.45(3H, s), 6.06(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60-7.80(5H, m), 7.89-7.94(2H, m), 7.99-8.03(3H, m), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.33(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  533 (M-H) $^-$

#### 実施例 104-1

実施例1と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (328 mg) とペンタンスルホンアミド (183 mg) から3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチル-5-(ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (184 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) : 0.84(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.43(4H, m), 1.73-1.88(2H, m), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.43-3.55(2H, m), 5.79(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52-7.86(4H, m), 8.02(1H, s), 8.38(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.85(1H, brs)

Mass(ESI) :  $m/e$  541, 543 (M-H) $^-$

mp : 210-211  $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 104-2

実施例1と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (328 mg) とベンゼンスルホンアミド (191 mg) から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2, 7-ジメチルー3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (278 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 2.67(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41-7.88(7H, m), 7.90(1H, s), 8.02-8.12(2H, m), 8.41(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  547, 549 ( $\text{M-H}^-$ )

mp : 229-230 °C

#### 実施例 104-3

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (337mg) と (E)-(2-フェニルエテニル)スルホンアミド (228mg) から (E)-3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (268mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 2.73(3H, s), 5.80(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.32-7.72(8H, m), 7.77(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.80-7.87(1H, m), 7.99(1H, s), 8.39(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.07(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  573, 575 ( $\text{M-H}^-$ )

mp : 262-263 °C

#### 実施例 104-4

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (248mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (156mg) から 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (190mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.38(3H, s), 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.81(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 7.96(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 561, 563 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 227-228 °C

#### 実施例 104-5

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (250mg) と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (165mg) から 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (186mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.62(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, J=10Hz), 5.80(2H, s), 5.85(1H, d, J=17Hz), 6.71(1H, dd, J=17 and 10Hz), 6.78(1H, d, J=8Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.53-7.88(4H, m), 7.90(1H, s), 8.02(2H, d, J=8Hz), 8.41(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 573, 575 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 234-236 °C

#### 実施例 104-6

実施例 1 と同様にして、3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (249mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (180mg) から 3-(1-ブロモナフタレン-2-イルメチル)-2,7-ジメチル-5-((5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (207mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, d, J=4Hz), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d, J=8Hz), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 587, 589 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 213-214 °C

## 実施例 105

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160 mg)とペンタンスルホンアミド(92 mg)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-(ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(159 mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.89(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.28-1.50(4H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.60(3H, s), 2.73(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 5.50(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, brs), 8.02(1H, s), 9.80(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/z$  527 (M-1)

mp : 148-149 °C

## 実施例 106-1

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(104 mg)から3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(161 mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.41(3H, s), 2.59(3H, s), 2.68(3H, s), 5.50(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.38(3H, m), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.90(1H, brs), 8.04(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  547 (M-1)

mp : 206-208 °C

## 実施例 106-2

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160 mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(111 mg)から(E)

) - 3 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2, 7-ジメチル-5-[(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル] - 3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (162 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.60(3H, s), 2.72(3H, s), 5.50(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.15(1H, d, J=15Hz), 7.31(1H, brd, J=8Hz), 7.39-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.67(1H, brs), 7.81(1H, d, J=15Hz), 8.00(1H, s), 10.01(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 559 (M-1)

mp : 225-227 °C

#### 実施例 106-3

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (150 mg) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン (191 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 2.70(3H, s), 5.50(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.32(1H, dd, J=8 and 1Hz), 7.67(1H, brs), 7.76(1H, d, J=4Hz), 7.96(1H, s).

Mass(ESI) : m/z 573 (M-1)

mp : 214-215 °C

#### 実施例 106-4

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチル-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg) と (4-ビニルベンゼン)スルホンアミド (139 mg) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3 H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジンを無色結



晶 (208 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.43(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 5.88(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.73(1H, dd,  $J=16$  and  $10\text{Hz}$ ), 7.34(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.90(1H, s), 8.10(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  559 (M-1)

mp : 204-205 °C

#### 実施例 106-5

実施例 1 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200 mg) と 5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド (184 mg) から 3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-5-[(5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (238 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 5.74(2H, s), 6.60(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.46(1H, dd,  $J=8$  and  $2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.83(1H, s), 7.87(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

mp : 210-211 °C

#### 実施例 107-1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (135 mg) とベンゼンスルホンアミド (88 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン (81 mg) を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 5.89(2H, s), 6.88(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.76(4H, m), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.23(1H, s), 8.43(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 498 (M-H)<sup>-</sup>

実施例 107-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(88mg)から3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(151mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 2.58(3H, s), 5.89(2H, s), 6.88(1H, d, J=8Hz), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.73(1H, s), 7.88(2H, d, J=8Hz), 8.08(1H, dd, J=8 and 2Hz), 8.43(1H, d, J=2Hz).

Mass(ESI) : m/e 512 (M-H)<sup>-</sup>

実施例 107-3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(137mg)から(E)-3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(183mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.46(3H, s), 2.62(3H, s), 5.90(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.38-7.47(3H, m), 7.49(1H, d, J=15Hz), 7.65(1H, d, J=15Hz), 7.70-7.80(2H, m), 7.84(1H, s), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.42(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 524 (M-H)<sup>-</sup>

実施例 107-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(137mg)から3-(2-ク

ロロ-4-ニトロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(85mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48(3H, s), 2.60(3H, s), 5.48(1H, d, J=12Hz), 5.91(2H, s), 6.02(1H, d, J=18Hz), 6.82(1H, dd, J=18 and 12Hz), 6.92(1H, d, J=8Hz), 7.67-7.78(3H, m), 7.97(2H, d, J=8Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.44(1H, s).

Mass(ESI) : m/e 524 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 108

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(32mg)とベンゼンスルホンアミド(25mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-シアノベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(24mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.59(3H, s), 5.63(2H, s), 6.75(1H, d, J=8Hz), 7.45-7.70(4H, m), 7.81(1H, s), 8.06-8.20(4H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 464 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 242-243 °C

#### 実施例 109-1

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(119mg)から(E)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(152mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.62(3H, s), 5.64(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.14(1H, d, J=15Hz), 7.38-7.48(4H, m), 7.50-7.58(2H, m), 7.78-7.85(2H, m), 8.14

(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=8Hz), 9.97(1H, brs).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp : 140-142 °C

#### 実施例 109-2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (160mg) と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (119mg) から 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (41mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.62(3H, s), 5.44(1H, d, J=10Hz), 5.63(2H, s), 5.88(1H, d, J=16Hz), 6.68-6.80(2H, m), 7.47(1H, brd, J=8Hz), 7.54(2H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s), 8.08-8.16(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp : 157-158 °C

#### 実施例 109-3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (160mg) と 5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド (128mg) から 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (189mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=4Hz), 7.46(1H, brd, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=4Hz), 7.80(1H, brs), 8.14(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 547 (M-1)

mp : 170-171 °C

## 実施例 109-4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (160 mg) と 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド (157 mg) から 5-((5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (203 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5.63(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.46(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.79(1H, brs), 8.14(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  593 (M-1)

mp : 172-173 °C

## 実施例 110

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン-5-カルボン酸 (90 mg) とベンゼンスルホンアミド (54 mg) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕チオフェン (65 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  : 2.46(3H, s), 4.30(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.35-7.45(4H, m), 7.58-7.70(5H, m), 7.76-7.80(2H, m), 7.97(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.18(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/z$  530 (M-H) $^-$

## 実施例 111-1

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-3-メチル-1H-インダゾール (200 mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (157 mg) から 1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイ

ル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (39 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.48(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.34-7.47(3H, m), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.64-7.68(3H, m), 7.74-7.77(2H, m), 8.11(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/z$  554 (M-H) $^-$

#### 実施例 1 1 1 - 2

実施例 1 と同様にして、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (200 mg) と 5 - ブロモチオフェン - 2 - スルホンアミド (193 mg) から 6 - ((5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (197 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.50(3H, s), 5.70(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.35-7.48(3H, m), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63-7.67(3H, m), 7.73-7.77(2H, m), 8.10(1H, s).

Mass(ESI) :  $m/z$  600 (M-H) $^-$

#### 実施例 1 1 2

実施例 1 と同様にして、3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン - 5 - カルボン酸 (209 mg) と 5 - ブロモチオフェン - 2 - スルホンアミド (166 mg) から 3 - (1 - ブロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 5 - ((5 - ブロモチオフェン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ〔4, 5 - b〕ピリジン (216 mg) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$ ) : 2.63(3H, s), 2.70(3H, s), 5.80(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.53-7.88(5H, m), 7.95(1H, s), 8.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) :  $m/e$  631, 633, 635 (1:2:1, M-H) $^-$

mp : 247-248 °C

## 実施例 1 1 3

(E) - 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (42 mg) をクロロホルム (4 ml)、1, 4-ジオキサン (2 ml)、メタノール (2 ml) 混合溶媒に懸濁させ、酸化白金 (2 mg) を加えて1気圧の水素雰囲気下室温で6.5時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させ、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (18 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.60(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.32(6H, m), 7.49-7.67(3H, m), 8.02-8.12(2H, m), 8.14-8.21(2H, m), 10.05(1H, brs).

Mass(ESI) : m/e 543 (M-H)<sup>-</sup>

mp : 180-181 °C

## 実施例 1 1 4

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2-クロロ-4-ニトロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (245 mg) をエタノール (3 ml) に懸濁させ、還元鉄 (141 mg)、酢酸 (0.289 ml) を添加して、終夜で加熱還流した。反応液をセライト濾過し、メタノール/クロロホルム (1/4) 混合溶媒で洗浄後減圧濃縮した。濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、メタノール/クロロホルム (1/4) 混合溶媒を添加し、水相をアルカリ性にした。ここで析出した不溶物をセライト濾過し、メタノール/クロロホルム (1/9) 混合溶媒で洗浄した。濾液を分液し、有機層に無水硫酸マグネシウムを添加して乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗生成物を淡褐色粉末として得た。この粗生成物 (100 mg) をN, N-ジメチルホ

ルムアミド-水から再結晶し、3-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(75 mg)を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) : 2.50(3H, s), 5.62(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.67(1H, s), 7.63(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.72(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

Mass(ESI) :  $m/z$  454 (M-H) $^-$

#### 実施例 115

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(170 mg)から5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶(80 mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$  - CD $_3$  OD) : 2.64(3H, s), 4.68(2H, s), 5.59(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13-8.19(2H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  469 (M-1)

mp : 198-199  $^{\circ}\text{C}$

#### 実施例 116

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-ホルミルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(95 mg, 0.20 mmol)のtert-ブチルアルコール(2 ml)、水(0.5 ml)の懸濁液に室温下2-メチル-2-ブテン(63 mg, 0.90 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(32 mg, 0.20 mmol)を加えた。この懸濁液に亜塩素酸ナトリウム(63 mg, 0.56 mmol)を加え室温で攪拌した。1時間後さらに2-メチル-2-ブテン(63 mg, 0.90 mmol)、リン酸二水素ナトリウム(32 mg, 0.20 mmol)を加えた。2時間後1, 4



ージオキサン (2 ml) を加え 60 °C に加熱した。透明溶液になったところで室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え 1 N 塩酸で pH 4 とした。氷冷下 30 分間攪拌した後濾取し、無色粉末 (97 mg) を得た。これをアセトンに懸濁させて加熱した後 30 分間室温で攪拌し、5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3- (4-カルボキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (70 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.48(3H, s), 5.90(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.60-7.68(2H, m), 7.71(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.08(3H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 483 (M-1)

mp : 155-160 °C

#### 実施例 117

製造例 14 工程 1 と同様にして、5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3- [2-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) ベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (58 mg) から 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3- (2-クロロ-4- (メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジンを得た。これは精製せずにそのまま次の反応に用いた。

#### 実施例 118

フェノール (12 mg, 0.13 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 5.2 mg) を加えた。30 分後 5- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3- (2-クロロ-4- (メタンスルホニルオキシ) メチル) ベンジル] - 2-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (68 mg, 0.12 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を滴下し、3 時間室温で攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えた後 1 N 塩酸を滴下して pH 4 とした。生成物を酢酸エチルで抽出した後、水で 3 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を

濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しクロロホルム／メタノール＝20／1で展開後、酢酸エチルで結晶化して、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(30mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.62(3H, s), 5.05(2H, s), 5.59(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.91-7.01(3H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.49-7.67(4H, m), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15-8.21(2H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  545 (M-1)

mp : 203-205 °C

#### 実施例 119

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(4-カルボキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(25mg, 0.052mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.3ml)溶液に、室温下エタノール(4mg, 0.088mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(12mg, 0.062mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(10mg, 0.075mmol)を加えた。3時間後反応液に酢酸エチルおよび水を加えた後、1N塩酸でpH4とした。有機層を水で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付しクロロホルム／メタノール＝10／1で展開後酢酸エチルで結晶化して、5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(18mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.60(3H, s), 4.40(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50-7.59(2H, m), 7.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15-8.20(3H, m).

m).

Mass(ESI) : m/z 511 (M-1)

mp : 196-197 °C

#### 実施例 1 2 0

5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - カルボキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン (29 mg) とメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液 (2 M, 0.05 ml) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (メチルカルバモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンを無色結晶 (18 mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub> - CD<sub>3</sub>OD) : 2.67(3H, s), 3.99(3H, s), 5.60(2H, s), 6.99(1H, d, J=8Hz), 7.50-7.69(4H, m), 7.96(1H, brs), 8.05-8.15(4H, m).

Mass(ESI) : m/z 496 (M-1)

mp : 257-260 °C

#### 実施例 1 2 1

5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン

製造例 4 工程 7 と同様にして、3 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (160 mg) とベンゼンスルホンアミド (96 mg) から目的物 (139 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.60(3H, s), 2.68(3H, s), 5.51(2H, s), 6.59(1H, d, J=8 Hz), 7.35(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.51-7.69(4H, m), 7.91(1H, br s), 8.17 (2H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 533 (M-1)

mp 231-232 °C

#### 実施例 1 2 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (126mg) から 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (221mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.36(3H, s), 2.64(3H, s), 5.58(2H, s), 6.92(1H, d,  $J=8$  Hz), 7.03(1H, d,  $J=16$ Hz), 7.15(1H, d,  $J=19$ Hz), 7.25-7.38(6H, m), 7.50(2H, d,  $J=8$ Hz), 7.63(1H, s), 8.00-8.09(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  555(M-H) $^-$

#### 実施例 1 2 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (135mg) から 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (229mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.65(3H, s), 5.37(1H, d,  $J=9$ Hz), 5.57(2H, s), 5.79(1H, d,  $J=16$ Hz), 6.68(1H, dd,  $J=9, 17$ Hz), 6.84(1H, d,  $J=8$ Hz), 7.02-7.53(8H, m), 7.63(1H, s), 8.05-8.08(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  567(M-H) $^-$

#### 実施例 1 2 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (E)-(2-フェニルエテン) スルホンアミド (135mg) から 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)

—3H—イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (227mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.98-7.17(3H, m), 7.29-7.53(11H, m), 7.63(1H, s), 7.77(1H, d, J=16Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 567(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 2 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (145mg)から3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (227mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 5.57(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=3Hz), 7.02(1H, d, J=16Hz), 7.13(1H, d, J=16Hz), 7.29-7.39(4H, m), 7.50(1H, d, J=7Hz), 7.63(1H, s), 7.75(1H, d, J=3Hz), 8.09(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 581(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 2 6

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド (178mg)から5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(E)-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (226mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.68(3H, s), 5.57(2H, s), 6.82(1H, d, J=8Hz), 7.00-7.16(3H, m), 7.28-7.38(4H, m), 7.51(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, s), 7.70(1H, d, J=3Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 627(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 2 7

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (111mg) から 3-(2-クロロ-4-(E)-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (202mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 8.03(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.43(4H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.67(3H, s), 3.53(2H, t, J=8Hz), 5.58(2H, s), 6.77(1H, d, J=8Hz), 6.99(1H, d, J=16Hz), 7.13(1H, d, J=17Hz), 7.29-7.36(4H, m), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.63(1H, s), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 537(M+H)<sup>+</sup>

#### 実施例 1 2 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (127mg) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (193mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 2.02(3H, s), 2.86(4H, s), 5.56(2H, s), 6.62(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.33(8H, m), 8.02-8.09(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 557(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 2 9

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-ビニルベンゼン)スルホンアミド (226mg) から 3-(2-クロ

ロー 4 - (2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (174mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.43(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.88(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.74(1H, dd,  $J=9.16\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16-7.33(6H, m), 7.64(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04-8.14(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  569(M-H) $^-$

#### 実施例 130

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (226mg) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-5-(E) - ((2-フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル) - 3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (242mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.61(3H, s), 2.91(4H, s), 5.57(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14-7.32(7H, m), 7.42-7.45(3H, m), 7.53(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  569(M-H) $^-$

#### 実施例 131

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル) ベンジル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (243mg) から 3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル) ベンジル) - 5-((5-クロロチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (199mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 2.92(3H, s), 5.56(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.16-7.32(6H, m), 7.78(1H, d

, J=3Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.14(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 583(M-H)<sup>-</sup>

### 実施例 1 3 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(298mg)から5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(263mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 5.56(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=3Hz), 7.12-7.30(6H, m), 7.74(1H, d, J=4Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.13(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 629(M-H)<sup>-</sup>

### 実施例 1 3 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と1-ペンタンスルホンアミド(186mg)から3-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(166mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.47(4H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.62(3H, s), 2.90(4H, s), 3.56(2H, t, J=8Hz), 5.56(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.13-7.80(6H, m), 8.13(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 537(M-H)<sup>-</sup>

### 実施例 1 3 4

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-



2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(230mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(145mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(259mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.41(3H, s), 2.64(3H, s), 5.06(2H, s), 5.52(2H, s), 6.78-6.88(2H, m), 7.12(1H, s), 7.29-7.43(7H, m), 8.03-8.07(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  559(M-H) $^-$

#### 実施例 1 3 5

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(135mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(214mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.63(3H, s), 5.07(2H, s), 5.42(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 5.86(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 6.67-6.90(3H, m), 7.12(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.32-7.43(5H, m), 7.52(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02-8.13(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  571(M-H) $^-$

#### 実施例 1 3 6

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(135mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(212mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.13(3H, s), 5.06(2H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

z), 6.84(1H, dd, J=2.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.32-7.43(8H, m), 7.50-7.53(2H, m), 7.82(1H, d, J=15Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 571(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 3 7

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド(145mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-5-((5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(178mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.67(3H, s), 5.06(2H, s), 5.51(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.85(1H, dd, J=2.8Hz), 6.92(1H, d, J=3Hz), 7.12(1H, d, J=2Hz), 7.32-7.42(5H, m), 7.78(1H, d, J=7Hz), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.10(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 585(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 3 8

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド(178mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-5-((5-ブロモチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(227mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.63(3H, s), 5.05(2H, s), 5.52(2H, s), 6.80(1H, d, J=5Hz), 6.84(1H, dd, J=2.8Hz), 7.07(1H, d, J=7Hz), 7.10(1H, d, J=3Hz), 7.32-7.42(5H, m), 7.72(1H, d, J=3Hz), 8.07(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 630(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 1 3 9

実施例 1 と同様にして、3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-

2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と1-ペンタンスルホンアミド(111mg)から3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(184mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.87(3H, t, J=8Hz), 1.30-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.64(3H, s), 3.53(2H, t, J=8Hz), 5.04(2H, s), 5.51(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.82(1H, dd, J=2.8Hz), 7.10(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.40(5H, m), 8.10(1H, d, J=8Hz), 8.17(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 539(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 140

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(124mg)から3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(211mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.97-1.36(5H, m), 1.67-1.87(6H, m), 2.41(3H, s), 2.63(3H, s), 3.74(2H, d, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.77(2H, s), 7.01(1H, s), 7.32(2H, d, J=8Hz), 8.02-8.07(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 565(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 141

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(133mg)から3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(203mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.98-1.38(5H, m), 1.68-1.88(6H, m), 2.64(3H, s), 3.75(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.43(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 5.87(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.69-6.78(3H, m), 7.00(1H, s), 7.53(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00-8.12(4H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  577(M-H) $^-$

#### 実施例 1 4 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(133mg)から3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(193mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.96-1.36(5H, m), 1.68-1.84(6H, m), 2.64(3H, s), 3.72(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.69-6.74(2H, m), 7.00(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.36-7.46(3H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.81(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 8.08(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  577(M-H) $^-$

#### 実施例 1 4 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド(143mg)から3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-5-((5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(155mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.97-1.36(5H, m), 1.37-1.87(6H, m), 2.65(3H, s), 3.73(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.73-6.82(2H, m), 6.94(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, s), 7.76(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  591(M-H) $^-$

## 実施例 1 4 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-ブromチオフエン-2-スルホンアミド(175mg)から5-((5-ブromチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(178mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.97-1.36(5H, m), 1.68-1.87(6H, m), 2.64(3H, s), 3.73(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.72-6.80(2H, m), 7.00(1H, s), 7.08(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  537(M-H) $^-$

## 実施例 1 4 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と1-ペンタンスルホンアミド(110mg)から3-(2-クロロ-4-((シクロヘキシルメチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(178mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.96-1.48(9H, m), 1.68-1.92(8H, m), 2.64(3H, s), 3.53(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.72(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.46(2H, s), 6.70-6.76(2H, m), 6.78(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  545(M-H) $^-$

## 実施例 1 4 6

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)から3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕

] ピリジン(181mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.41(3H, s), 2.50(3H, s), 2.63(3H, s), 5.52(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.37(3H, m), 8.00-8.07(4H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  499(M-1)

mp 180-181°C

#### 実施例 1 4 7

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg) から 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(174mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.50(3H, s), 2.64(3H, s), 5.44(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 5.88(1H, d,  $J=18\text{Hz}$ ), 6.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.71(2H, dd,  $J=18, 11\text{Hz}$ ), 7.08(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.54(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00-8.14(4H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  513(M+1).

mp 197-198°C

#### 実施例 1 4 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg) から 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-〔(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(174mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 5.53(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.23-7.33(1H, overlapped with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 7.36-7.47(3H, m), 7.50-7.59(2H, m), 7.81(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.17(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.01(1H, br s).

Mass(ESI) : m/z 513(M+1).

mp 175-176°C

#### 実施例 1 4 9

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg) から 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-5-〔(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(186mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 2.65(3H, s), 5.53(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=5Hz), 7.08(1H, dd, J=8.2Hz), 7.31(1H, d, J=2Hz), 7.77(1H, d, J=5Hz), 7.70(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 528(M+1).

mp 170-171°C

#### 実施例 1 5 0

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg) から 3-〔2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル〕-5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(211mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.49(3H, s), 2.65(3H, s), 5.52(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.02-7.13(2H, m), 7.31(1H, br s), 7.72(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, d, J=8Hz), 8.12(1H, d, J=8Hz).

Mass(ESI) : m/z 572(M+1).

mp 169-170°C

#### 実施例 1 5 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(160mg)

から 3-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (169mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.90(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.26-1.49(4H, m), 1.81-1.95(2H, m), 2.47(3H, s), 2.64(3H, s), 3.50-3.60(2H, m), 5.52(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05(1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.81(1H, br s).

Mass(ESI) :  $m/z$  481(M+1).

mp 184-185°C

#### 実施例 152

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (150mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド(103mg) から 3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (173mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 4.39(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27-7.33(2H, m), 7.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00-8.07(5H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  525(M-H) $^-$

#### 実施例 153

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (200mg) と (4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(147mg) から 3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (212mg) を白色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.59(3H, s), 4.40(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.43(1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.64(2H, s), 5.88(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 6.68-6.77(2H, m), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.05-8.16(5H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  537(M-H) $^-$

#### 実施例 1 5 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(147mg)から3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-(E)-((2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(237mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 11.38(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60(3H, s), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.65(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=15\text{Hz}$ ), 7.36-7.53(5H, m), 7.77-7.85(2H, m), 8.12-8.20(3H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  537(M-H) $^-$

#### 実施例 1 5 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(159mg)から3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-5-((5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(210mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.39(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 6.70(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.26(1H, s), 7.73(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.11-8.17(3H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  551(M-H) $^-$

#### 実施例 1 5 6

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(194mg)から5-(5-プロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル-3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(229mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.19(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.62(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.09-8.15(3H, m).

Mass(ESI) :  $m/z$  597(M-H) $^-$

#### 実施例 1 5 7

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と1-ペンタンスルホンアミド(121mg)から3-(2-クロロ-4-(エトキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(197mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.27-1.47(7H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.60(3H, s), 3.53(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 6.67(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.14-8.24(3H, m)

Mass(ESI) :  $m/z$  505(M-H) $^-$

#### 実施例 1 5 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(127mg)から3-(2-クロロ-4-(フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(197mg)を白色結晶として得た。

b) ピリジン(182mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.38(s, 3H), 2.48(s, 3H), 5.12(s, 2H), 5.83(s, 3H), 6.76(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.24-7.38(m, 3H), 7.42(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.66(s, 1H), 7.83-7.95(m, 3H), 8.14(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

MS(ESI) :  $m/e$  559(M-H).

#### 実施例 159

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(135mg)から3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(135mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.46(s, 3H), 5.11(s, 2H), 5.46(d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d,  $J=18\text{Hz}$ , 1H), 6.74(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.81(dd,  $J=11$ , 18Hz, 1H), 6.90-7.03(m, 3H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.64-7.75(m, 3H), 7.90(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 8.13(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

MS(ESI) :  $m/e$  571(M-H).

#### 実施例 160

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(135mg)から3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-5-〔(E)-(2-フェニルエテニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(152mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.46(s, 3H), 5.60(s, 2H), 5.84(s, 2H), 6.68(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.40-7.59(m, 4H), 7.66(s-like, 2H), 7.73-7.82(m, 2H), 7.98(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

MS(ESI) : m/e 571(M-H).

#### 実施例 1 6 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド(178mg)から3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(120mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.45(s, 3H), 5.61(s, 2H), 5.83(s, 2H), 6.70(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 4H), 7.65(s, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 585.587.

#### 実施例 1 6 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド(178mg)から5-[(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(153mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.45(s, 3H), 5.10(s, 2H), 5.81(s, 2H), 6.69(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.02(m, 3H), 7.24-7.35(m, 3H), 7.39(d, J=4Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.97(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 629, 630, 633.

#### 実施例 1 6 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((フェニルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と1-ペンタンスルホンアミド(111mg)から3-(2-クロロ-

4 - ( (フェニルオキシ) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 5 - ( 1 - ペンタ  
ンスルホニルカルバモイル) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン (180mg)  
を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.80(t, J=7.5Hz, 3H), 1.17-1.43(m, 4H), 1.6  
3-1.77(m, 2H), 2.48(s, 3H), 3.53(t, J=7.5Hz, 2H), 5.51(s, 2H), 5.83(s, 2  
H), 6.74(d, J=8Hz, 1H), 6.90-7.04(m, 3H), 7.23-7.48(m, 3H), 7.65(s, 1H),  
8.02(d, J=8Hz, 1H), 8.20(d, J=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 539(M-1).

#### 実施例 1 6 4

実施例 1 と同様にして、3 - ( 2 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノメチル) ベ  
ンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン  
酸(115mg) と ( 4 - メチルベンゼン) スルホンアミド(83mg) から 3 - [ 2 - クロ  
ロ - 4 - (ジメチルアミノメチル) ベンジル] - 2 - メチル - 5 - [ ( 4 - メチ  
ルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジ  
ン(80mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.34(s, 3H), 2.40(s, 6H), 2.46(s, 3H), 3.78  
(s, 2H), 5.70(s, 2H), 6.60(d, J=8Hz, 1H), 7.23(d, J=8Hz, 1H), 7.30(d, J=  
8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.80(d, J=8Hz, 1H), 7.93(d, J=8Hz, 1H), 8.03(d, J  
=8Hz, 1H)

MS(ESI) : m/e 512(M+H).

#### 実施例 1 6 5

実施例 1 と同様にして、3 - ( 2 - クロロ - 4 - ( (イミダゾール - 1 - イル  
) メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン -  
5 - カルボン酸(184mg) と ( 4 - メチルベンゼン) スルホンアミド(125mg) から  
3 - [ 2 - クロロ - 4 - ( (イミダゾール - 1 - イル) メチル) ベンジル] - 2  
- メチル - 5 - [ ( 4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イ  
ミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン(180mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.39(s, 3H), 2.45(s, 3H), 5.22(s, 2H), 5.77(s, 2H), 6.67(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.98(s, 1H), 7.14(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.25(s, 1H), 7.40(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.48(s, 1H), 7.84-7.93(m, 4H), 8.10(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)  
MS(ESI) : m/e 533(M-H).

#### 実施例 166

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(148mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(96mg)から3-[2-クロロ-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンジル]-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(57mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.43(br peak, 2H), 1.55(br peak, 4H), 2.34(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.66(br peak, 4H), 3.79(br peak, 2H), 5.69(s, 2H), 6.56(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.23(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.29(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.58(s, 1H), 7.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.90(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.03(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)  
MS(ESI) : m/e 552.2(M+H).

#### 実施例 167

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(175mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(107mg)から3-[2-クロロ-4-(フェニルチオメチル)ベンジル]-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(119mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.38(s, 3H), 2.41(s, 3H), 4.24(s, 2H), 5.79(s, 2H), 6.68(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.35(m, 6H), 7.43(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.54(s, 1H), 7.85-7.98(m, 3H), 8.13(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)  
Mass (ESI) m/e 575.0 (M-H)

## 実施例 168

実施例 1 と同様にして、3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(123mg)から3-(4-((ベンジルオキシ)メチル)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(195mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.38(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.53(s, 4H), 5.82(s, 2H), 6.73(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.38(m, 6H), 7.42(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.56(s, 1H), 7.85-7.94(m, 3H), 8.13(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  573 (M-H)

## 実施例 169

実施例 1 と同様にして、3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(124mg)から3-[4-(ベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(140mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.34(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.90(s, 2H), 6.98(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.30(m, 2H), 7.38(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.57-7.69(m, 2H), 7.86-7.94(m, 3H), 8.06(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.16(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.37(s, 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  569 (M-H)

## 実施例 170

実施例 1 と同様にして、2-メチル-3-[4-(1-メチルベンズイミダゾール-2-イル)-2-クロロベンジル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(200mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(120mg)から2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカル

バモイル〕－３－〔４－（１－メチルベンズイミダゾール－２－イル）－２－クロロベンジル〕－３ H－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンを淡黄色結晶（８１ｍｇ）として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.37(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.94(s, 2H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.21-7.37(m, 3H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.65(d, J=8Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 585 (M+H)

#### 実施例 171

実施例 1 と同様にして、３－〔（１－エチルベンズイミダゾール－２－イル）メチル〕－２－メチル－３ H－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸（１８０ｍｇ）と（４－メチルベンゼン）スルホンアミド（１３９ｍｇ）から３－〔（１－エチルベンズイミダゾール－２－イル）メチル〕－２－メチル－５－〔（４－メチルベンゼン）スルホニルカルバモイル〕－３ H－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンを淡黄色結晶（１６７ｍｇ）として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.20(t, J=7.5Hz, 3H), 2.37(s, 3H), 2.65(s, 3H), 4.53(q, J=7.5Hz, 2H), 6.10(s, 2H), 7.17(t, J=8Hz, 1H), 7.26(t, J=8Hz, 1H), 7.42(d, J=8Hz, 2H), 7.53(d, J=8Hz, 1H), 7.60(d, J=8Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 7.90(d, J=8Hz, 1H), 8.12(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 487.2 (M-H)

#### 実施例 172

実施例 1 と同様にして、３－（２－クロロ－４－（チオフェン－２－イル）ベンジル）－２－メチル－３ H－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン－５－カルボン酸（１８０ｍｇ）と１－ペンタンスルホンアミド（１０６ｍｇ）から３－（２－クロロ－４－（チオフェン－２－イル）ベンジル）－２－メチル－５－（１－ペンタンスルホニルカルバモイル）－３ H－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンを淡黄色結晶（１７４ｍｇ）として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.79(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.10-1.45(m, 4H), 1.56-1.81(m, 2H), 2.50(s, 3H), 3.43-3.63(m, 2H), 5.83(s, 2H), 6.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.13(t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7.50(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.70(m, 2H), 7.86(s-like, 1H), 8.03(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.21(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  515.2 (M-H)

#### 実施例 173

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (120mg) から 3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (199mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.37(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.84(s, 2H), 6.80(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.16(t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.53(dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.82-7.94(m, 4H), 8.13(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  535.1 (M-H)

#### 実施例 174

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180mg) と 5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド (139mg) から 3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-5-[(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (194mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.75(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.15(t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 7.28(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 7.51(dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.65(m, 2H), 7.74(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.17(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI) m/e 561.0

実施例 175

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と5-ブromチオフェン-2-スルホンアミド(170mg)から5-〔(5-ブromチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(228mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.14(t, J=5Hz, 1H), 7.37(d, J=4Hz, 1H), 7.52(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.57-7.64(m, 2H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.87(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 606.7

実施例 176

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と((E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(129mg)から3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-〔(E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(199mg)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.85(s, 2H), 6.71(d, J=8Hz, 1H), 7.15(t, J=5Hz, 1H), 7.36-7.82(m, 10H), 7.88(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 547.1 (M-H)

実施例 177

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン

酸 (180 mg) と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミド (129 mg) から 3-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (194 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.58(s, 3H), 5.45(d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d,  $J=19\text{Hz}$ , 1H), 6.72-6.90(m, 2H), 7.16(t,  $J=5\text{Hz}$ , 3H), 7.55(dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.69(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.92(m, 2H), 7.97(d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 8.14(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  547.1 (M-H)

#### 実施例 178

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (98 mg) から 3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (177 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.79(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.14-1.41(m, 4H), 1.60-1.75(m, 2H), 2.51(s, 3H), 3.51(t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 5.83(s, 2H), 6.78(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 7.41(dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ , 1H), 7.50(d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 7.85(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 8.01(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 8.19(d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

Mass (ESI)  $m/e$  549.0

#### 実施例 179

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (111 mg) から 3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-

3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (179mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.37(s, 3H), 2.50(s, 3H), 5.83(s, 2H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.20(d, J=4Hz, 1H), 7.40(d, J=8Hz, 2H), 7.48(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.52(d, J=4Hz, 1H), 7.83-7.95(m, 4H), 8.15(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 569.2

#### 実施例 180

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180mg) と 5-クロロチオフエン-2-スルホンアミド (128mg) から 3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-5-〔(5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (182mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 7.45(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.76(d, J=4Hz, 1H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 595.1, 597.0, 599.0

#### 実施例 181

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180mg) と 5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド (156mg) から 5-〔(5-ブロモチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (207mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.50(s, 3H), 5.82(s, 2H), 6.74(d, J=8Hz, 1H)

), 7.19(d, J=4Hz, 1H), 7.38(d, J=4Hz, 1H), 7.47(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.51(d, J=4Hz, 1H), 7.70(d, J=4Hz, 1H), 7.87(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.18(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 639.1, 641.3, 643.5

#### 実施例 182

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と((E)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド(118mg)から3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-[(E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(182mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.50(s, 3H), 5.84(s, 2H), 6.72(d, J=8Hz, 1H), 7.18(d, J=4Hz, 1H), 7.35-7.60(m, 6H), 7.60-7.84(m, 3H), 7.86(d, J=2Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H), 8.17(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 581.0, 583.2

#### 実施例 183

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミド(118mg)から3-(2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-5-[(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶(180mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.49(s, 3H), 5.46(d, J=11Hz, 1H), 5.83(s, 2H), 6.01(d, J=18Hz, 1H), 6.70-6.98(m, 2H), 7.20(d, J=4Hz, 1H), 7.46(dd, J=8, 2Hz, 1H), 7.52(d, J=4Hz, 1H), 7.70(d, J=8Hz, 2H), 7.83-7.92(m, 2H), 7.96(d, J=8Hz, 2H), 8.14(d, J=8Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 581.2

#### 実施例 1 8 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(160 mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを無色結晶(165 mg)として得た。

mp 227-228°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.85(3H, t, J=8Hz), 1.21-1.44(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.67(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.56(2H, m), 5.60(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.70(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.87(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 523 (M-1)

#### 実施例 1 8 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(160 mg) から 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-[(5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル]-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンを無色結晶(177 mg)として得た。

mp 241-242°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.54-7.58(2H, m), 7.67-7.72(2H, m), 7.96(1H, s)

Mass (ESI) m/z 571 (M+1)

#### 実施例 1 8 6

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(160

mg) から 5 - { ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) スルホニルカルバモイル } - 3 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジンを無色結晶 ( 1 7 5 m g ) として得た。

mp 243-244°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.67(3H, s), 2.71(3H, s), 5.59(2H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, d, J=5Hz), 7.35-7.49(4H, m), 7.56(2H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=5Hz), 7.71(1H, d, J=1Hz), 7.95(1H, s)

Mass (ESI) m/z 615 (M-1)

#### 実施例 1 8 7

実施例 1 と同様にして、3 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 6 0 m g ) から 3 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2, 7 - ジメチル - 5 - { ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル } - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジンを無色結晶 ( 1 8 0 m g ) として得た。

mp 220-221°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=10Hz), 5.60(2H, s), 5.83(1H, d, J=18Hz), 6.65(2H, dd, J=18, 10Hz), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.35-7.50(6H, m), 7.57(2H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 555 (M-1)

#### 実施例 1 8 8

実施例 1 と同様にして、3 - { 2 - クロロ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ベンジル } - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 ( 1 6 0 m g ) から 3 - { 2 - クロロ - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ベンジル } - 2, 7 - ジメチル - 5 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピリジンを無色結晶 ( 1 6 5 m g ) として得た。

mp 220-224°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.85(3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.20-1.44(4H, m), 1.75-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.47-3.56(2H, m), 5.56(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.28-7.34(2H, m), 7.40(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.70(1H, s), 8.01(1H, s), 9.85(1H, br s)

Mass (ESI)  $m/z$  529 ( $M-1$ )

#### 実施例 189

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) から 3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (187 mg) として得た。

mp 224-226°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.39(3H, s), 2.69(3H, s), 2.68(3H, s), 5.56(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.20-7.38(3H, m), 7.45(1H, br d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s), 7.95-8.02(2H, m), 10.10(1H, br s)

Mass (ESI)  $m/z$  549 ( $M-1$ )

#### 実施例 190

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) から 5-〔(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル〕-3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (199 mg) として得た。

mp 246-248°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.66(3H, s), 2.70(3H, s), 5.55(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.10(1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.33-7.36(2H, m), 7.45(1H, d



d, J=8, 1Hz), 7.65(1H, d, J=4Hz), 7.71(1H, s), 7.94(1H, s), 10.19(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 620 (M+1)

#### 実施例 191

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) から 3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(E)-(2-フェニルエチニル)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (196 mg) として得た。

mp 216-217°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(3H, s), 2.72(3H, s), 5.57(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.08-7.11(2H, m), 7.30-7.52(8H, m), 7.71(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=15Hz), 7.98(1H, s), 10.06(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 561 (M+1)

#### 実施例 192

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180 mg) から 3-〔2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル〕-2, 7-ジメチル-5-〔(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (187 mg) として得た。

mp 220-222°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.41(1H, d, J=11Hz), 5.56(2H, s), 5.84(1H, d, J=18Hz), 6.70(2H, dd, J=18, 11Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=4Hz), 7.32-7.37(2H, m), 7.42-7.48(3H, m), 7.72(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.13(1H, s)

## 実施例 1 9 3

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル〕-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)から3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル〕-2,7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(187mg)として得た。

mp 215-217°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.23-1.45(4H, m), 1.77-1.90(2H, m), 2.65(3H, s), 2.74(3H, s), 3.47-3.56(2H, m), 5.55(2H, s), 6.74(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, t, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.31(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.59(1H, d, J=1Hz), 8.01(1H, s), 9.82(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 563 (M-1)

## 実施例 1 9 4

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル〕-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(180mg)から3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2-イル)ベンジル〕-2,7-ジメチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(178mg)として得た。

mp 240-241°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 2.64(3H, s), 2.68(3H, s), 5.55(2H, s), 6.76(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=4Hz), 7.23-7.37(3H, m), 7.61(1H, d, J=1Hz), 7.89(1H, s), 7.99(2H, d, J=8Hz), 10.08(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 583 (M-1)

## 実施例 1 9 5

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチオフエン-2

－イル) ベンジル] － 2, 7－ジメチル－3 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－5－カルボン酸 (180 mg) から 5－[(5－プロモチオフェン－2－イル) スルホニルカルバモイル] － 3－[2－クロロ－4－(5－クロロチオフェン－2－イル) ベンジル] － 2, 7－ジメチル－3 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジンを無色結晶 (175 mg) として得た。

mp 252-253°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.66(3H, s), 2.70(3H, s), 5.54(2H, s), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.91(1H, d, J=4Hz), 7.04(1H, d, J=4Hz), 7.11(1H, d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.60(1H, br s), 7.67(1H, d, J=4Hz), 7.94(1H, s), 10.18(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 654 (M-1)

#### 実施例 196

実施例 1 と同様にして、3－[2－クロロ－4－(5－クロロチオフェン－2－イル) ベンジル] － 2, 7－ジメチル－3 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン－5－カルボン酸 (180 mg) から 3－[2－クロロ－4－(5－クロロチオフェン－2－イル) ベンジル] － 2, 7－ジメチル－5－[(E)－(2－フェニルエテニル) スルホニルカルバモイル] － 3 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジンを無色結晶 (208 mg) として得た。

mp 224-225°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.64(3H, s), 2.72(3H, s), 5.55(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=4Hz), 7.09(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.35-7.44(3H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.60(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=15Hz), 7.98(1H, s), 10.03(1H, br s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

#### 実施例 197

実施例 1 と同様にして、3－[2－クロロ－4－(5－クロロチオフェン－2－イル) ベンジル] － 2, 7－ジメチル－3 H－イミダゾ [4, 5－b] ピリジン

ン-5-カルボン酸 (180 mg) から 3-〔2-クロロ-4-(5-クロロチ  
オフエン-2-イル)ベンジル〕-2,7-ジメチル-5-〔(4-ビニルベン  
ゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無  
色結晶 (184 mg) として得た。

mp 217-218°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.65(3H, s), 2.68(3H, s), 5.42(1H, d, J=11Hz), 5.55(2H,  
s), 5.86(1H, d, J=18Hz), 6.65-6.80(2H, m), 6.92(2H, d, J=4Hz), 7.12(1H,  
d, J=4Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.62(1H, d, J=1H  
z), 7.89(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 10.10(1H, s)

Mass (ESI) m/z 595 (M-1)

#### 実施例 198

実施例 1 と同様にして、3-〔2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジ  
ル〕-2-メチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (  
170 mg) から 3-〔2-クロロ-4-(n-ペンタンチオ)ベンジル〕-2  
-メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イ  
ミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶 (186 mg) として得た。

mp 153-155°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.48(4H, m), 1.55-1.73(2H, m  
, 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 2.94(2H, t, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 6.68(1H,  
d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.27-7.40(3H, m), 8.00-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 557 (M+1)

#### 実施例 199

実施例 1 と同様にして、3-〔4-(ベンジルチオ)-2-クロロ〕ベンジル  
-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸  
(180 mg) から 3-〔4-(ベンジルチオ)-2-クロロ〕ベンジル-2-  
メチル-5-〔(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル〕-3H-イミ  
ダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶 (156 mg) として得た。

mp 165-166°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 4.15(2H, s), 5.52(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.21-7.36(7H, m), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 577 (M+1)

#### 実施例 200

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-((3-ピリジルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (160mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (101mg) から 3-(2-クロロ-4-((3-ピリジルオキシ)メチル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを淡黄色結晶 (159mg) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.38(s, 3H), 2.46(s, 3H), 5.19(s, 2H), 5.84(s, 2H), 6.75(d, J=8Hz, 1H), 7.23-7.38(m, 2H), 7.38-7.49(m, 3H), 7.70(s, 1H), 7.84-7.94(m, 3H), 8.13(d, J=8Hz, 1H), 8.18(dd, J=5, 2Hz, 1H), 8.35(d, J=2Hz, 1H)

Mass (ESI) m/e 562.1 (M+H)

#### 実施例 201

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (180mg) から 3-(2-クロロ-4-エチルチオベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶 (156mg) として得た。

mp 162-163°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.35(3H, t, J=7.5Hz), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 2.97(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2H, s), 6.69(1H, d, J=8Hz), 7.13(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.39(1H, d, J=1Hz), 8.01-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 360 (M-1)

#### 実施例 202

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (210 mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (232 mg) から 3-(4-(N-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (225 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.00(3H, t, J=7Hz), 1.69-1.81(2H, m), 2.35(2H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.51(2H, s), 6.84(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, d, J=7Hz), 7.33(1H, d, J=7Hz), 7.40(1H, s), 7.97-8.03(5H, m)

Mass (ESI) m/z 538 (M-H)<sup>-</sup>

mp 242-246°C

#### 実施例 203

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸 (150 mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (153 mg) から 3-(4-(N-ベンゾイルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (139 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 2.69(3H, s), 5.57(2H, s), 6.97(1H, d, J=8Hz), 7.31(2H, d, J=7Hz), 7.46-7.58(4H, m), 7.90(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.11(4H, m)

Mass (ESI) m/z 572 (M-H)<sup>-</sup>

mp 270-274°C

#### 実施例 204

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-

2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(225mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(221mg)から3-(4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(227mg)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.43(3H, s), 2.53(3H, s), 3.49(3H, s), 5.52(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.18-7.37(8H, m), 8.03-8.10(4H, m)

Mass (ESI) m/z 586 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 205

5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンナトリウム 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(1.0g)にN, N-ジメチルホルムアミド(33ml)を加え80℃に加熱した。溶け残った結晶を濾過後、N, N-ジメチルホルムアミド(3ml)で洗浄し室温で攪拌した。室温下1N NaOHを12ml添加し30分攪拌した。析出結晶を濾取しN, N-ジメチルホルムアミド/水=3/1および水で洗浄した。60℃で8時間減圧乾燥して目的物を無色結晶(600mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.49(1H, d, J=8Hz), 7.32-7.51(7H, m), 7.65(2H, d, J=8Hz), 7.80-7.86(3H, m), 7.94(1H, d, J=8Hz), 8.01(1H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 515

#### 実施例 206

実施例 205と同様にして、5-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(1g)から5-((4-ビニルベンゼン)スル

ホニルカルバモイル〕－３－（２－クロロ－４－フェニルベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンナトリウムを無色結晶（５３２ｍｇ）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.49(3H, s), 5.30(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 5.59(2H, s), 5.86(1H, d,  $J=17\text{Hz}$ ), 6.50(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.74(1H, dd,  $J=17, 10\text{Hz}$ ), 7.34-7.52(6H, m), 7.64(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75-7.85(3H, m), 7.93(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass (ESI)  $m/z$  541 (M-1)

mp > 300°C

#### 実施例 207

実施例 205 と同様にして、５－〔（５－ブロモチオフェン－２－イル）スルホニルカルバモイル〕－３－（２－クロロ－４－フェニルベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン（１．２ｇ）から５－〔（５－ブロモチオフェン－２－イル）スルホニルカルバモイル〕－３－（２－クロロ－４－フェニルベンジル）－２－メチル－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンナトリウムを無色結晶（１．０２ｇ）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.49(3H, s), 5.62(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.34-7.53(4H, m), 7.67(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85(1H, s), 7.96(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

mp > 250°C

#### 実施例 208

実施例 205 と同様にして、３－（４－プロモ－２－クロロベンジル）－２，７－ジメチル－５－〔（４－メチルベンゼン）スルホニルカルバモイル〕－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジン（１ｇ）から３－（４－プロモ－２－クロロベンジル）－２，７－ジメチル－５－〔（４－メチルベンゼン）スルホニルカルバモイル〕－３Ｈ－イミダゾ〔４，５－ｂ〕ピリジンナトリウムを無色結晶（９７２ｍｇ）として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.30(3H, s), 2.43(3H, s), 2.56(3H, s), 5.48(2H, s), 6.35(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83(2H, s)

mp > 250°C

#### 実施例 209

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(90mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(96mg)から3-(4-(N-ブチリル-N-メチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(58mg)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.87(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.56-1.69(2H, m), 2.12(2H, br), 2.43(3H, s), 2.63(3H, s), 3.27(3H, s), 5.61(2H, s), 6.68(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.30-7.39(3H, m), 8.04-8.13(4H, m), 10.09(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 552(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 210

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(N-(n-ペンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(170mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(188mg)から3-(2-クロロ-4-(N-(n-ペンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(189mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.91(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.34-1.42(4H, m), 1.57-1.62(2H, m), 2.42(3H, s), 2.66(3H, s), 3.05-3.13(2H, m), 3.83(1H, br), 5.45(2H, s), 6.48(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.79(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.97-8.05(4H, m), 10.14(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 538(M-H)<sup>-</sup>

mp 222-223°C

#### 実施例 2 1 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(n-ペンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(45mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(48mg)から3-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(n-ペンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(12mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.15-1.45(4H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.42(3H, s), 2.67(3H, s), 2.94(3H, s), 5.47(2H, s), 6.53(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, s), 6.81(1H, d, J=8Hz), 7.27-7.35(2H, m), 7.98-8.04(4H, m), 10.18(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 552(M-H)<sup>-</sup>

mp 175-177°C

#### 実施例 2 1 2

実施例 1 と同様にして、3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(165mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(155mg)から3-(4-(N-ベンゼンスルホニルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(157mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.37(3H, s), 2.39(3H, s), 5.70(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, s), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.55-7.65(3H, m), 7.77(2H, d, J=8Hz), 7.83-7.92(3H, m), 8.09(1H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 608(M-H)<sup>-</sup>

mp 234-236°C

#### 実施例 2 1 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(250mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(331mg)から3-(2-クロロ-4-(イソプロポキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(133mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.36(3H, s), 1.38(3H, s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 5.20-5.32(1H, m), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.85(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 8.02-8.16(5H, m), 10.07(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/z$  539(M-H) $^-$

mp 199-201°C

#### 実施例 2 1 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(289mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(231mg)から3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシカルボニル)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(312mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.32-1.65(6H, m), 1.78(2H, br s), 1.92(2H, br s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 4.99-5.06(1H, m), 5.64(2H, s), 6.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.73(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02-8.16(5H, m), 10.09(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/z$  579(M-H) $^-$

#### 実施例 2 1 5

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(3-フェニルウレイド)ベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(207mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(244mg)から3-(2-クロロ-4-(3-フェニルウレイド)ベンジル)-2-メチル-5-((4-メ

チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(60mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.38(3H, s), 2.68(3H, s), 5.52(2H, s), 6.93(1H, d, J=8 Hz), 7.05(1H, t, J=7Hz), 7.22(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.27-7.33(4H, m), 7.42(2H, d, J=8Hz), 7.87(1H, d, J=2Hz), 7.98-8.02(5H, m), 8.28(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 587(M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 2 1 6

実施例 1 と同様にして、3 - [2-クロロ-4-プロポキシベンジル] - 2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸(200mg) から 3 - [2-クロロ-4-プロポキシベンジル] - 2-メチル-5 - [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(213mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 1.04(3H, t, J=7Hz), 1.74-1.88(2H, m), 2.42(3H, s), 2.63(3H, s), 3.93(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s), 8.00-8.10(4H, m), 10.12(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 511(M-1)

mp 144-146°C

#### 実施例 2 1 7

実施例 1 と同様にして、3 - [2-クロロ-4-(n-ペントキシ)ベンジル] - 2-メチル-3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-カルボン酸(200 mg) から 3 - [2-クロロ-4-(n-ペントキシ)ベンジル] - 2-メチル-5 - [(4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン(231mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.93(3H, t, J=7Hz), 1.30-1.50(6H, m), 1.73-1.85(2H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.95(2H, t, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 7.02(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s), 8.00-8.10(4H, m), 10.12(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 539(M-1)

mp 162-163°C

実施例 2 1 8

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(280mg) から 3-(2-クロロ-4-エトキシ)ベンジル-2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(18mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.42(3H, t, J=7.5Hz), 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 4.04(2H, q, J=7Hz), 5.51(2H, s), 6.78(1H, s), 6.79(1H, s), 7.02(1H, br s), 7.34(1H, d, J=8Hz), 8.00-8.09(4H, m), 10.11(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 497(M-1)

mp 190-191°C

実施例 2 1 9

実施例 1 と同様にして、3-[2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(189mg) から 3-[2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)ベンジル]-2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(203mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.43(3H, s), 2.64(3H, s), 3.46(3H, s), 3.70-3.80(2H, m), 4.08-4.18(2H, m), 5.52(2H, s), 6.74-6.87(2H, m), 7.07(1H, br s), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.99-8.10(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 527(M-1)

mp 156-158°C

実施例 2 2 0

実施例 1 と同様にして、3-[2-クロロ-4-[(チオフェン-2-イル)メチルオキシ]ベンジル]-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(180mg) から 3-[2-クロロ-4-[(チオフェン-2-イ

ル) メチルオキシ] ベンジル] - 2 - メチル - 5 - [(4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン(215mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.23(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dd,  $J=5, 3\text{Hz}$ ), 7.10-7.14(2H, m), 7.30-7.36(3H, m), 8.00-8.10(4H, m), 10.09(1H, br s)

Mass(ESI) :  $m/z$  565(M-1)

mp 184-185°C

#### 実施例 2 2 1

実施例 1 と同様にして、3 - [2 - クロロ - 4 - [(チオフェン - 3 - イル) メチルオキシ] ベンジル] - 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸(115mg) から 3 - [2 - クロロ - 4 - [(チオフェン - 3 - イル) メチルオキシ] ベンジル] - 2 - メチル - 5 - [(4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン(126mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.87(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.14(1H, br d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.28-7.39(4H, m), 8.00-8.09(4H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  565(M-1)

mp 198-200°C

#### 実施例 2 2 2

実施例 1 と同様にして、3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルエチニル) ベンジル - 2, 7 - ジメチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸(125mg) から 3 - (2 - クロロ - 4 - フェニルエチニル) ベンジル - 2, 7 - ジメチル - 5 - [(4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル] - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン(123mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 2.39(3H, s), 2.62(3H, s), 2.69(3H, s), 5.58(2H, s), 6.7

0(1H, br d, J=8Hz), 7.12(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.23-7.43(6H, m), 7.48-7.58(2H, m), 7.65(1H, br s), 7.91(1H, br s), 8.00-8.01(2H, m), 10.10(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 567(M-1)

mp 221-222°C

### 実施例 2 2 3

実施例 1 と同様にして、3-[2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(69mg)から3-[2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル]-2-メチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(66mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 1.36-1.44(2H, m), 1.50-1.71(3H, m), 1.75-1.91(2H, m), 2.35(1H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 3.83(2H, d, J=5Hz), 5.51(2H, s), 6.78(2H, s), 6.02(1H, br s), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.98-8.10(4H, m)

Mass(ESI) : m/z 551(M-1)

mp 177-178°C

### 実施例 2 2 4

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルエチニル)ベンジル-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(200mg)から3-(2-クロロ-4-フェニルエチニル)ベンジル-2, 7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン(204mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) : 0.86(3H, t, J=8Hz), 1.25-1.48(4H, m), 1.81-1.96(2H, m), 2.62(3H, s), 2.75(3H, s), 3.49-3.61(2H, m), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.29-7.41(4H, m), 7.48-7.56(2H, m), 7.65(1H, br s), 8.03(1H, s), 9.85(1H, br s)

Mass(ESI) : m/z 547(M-1)

mp 201-203°C

## 実施例 2 2 5

実施例 1 と同様に、3-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニル)ベンジル-2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(400mg) から 3-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニル)ベンジル-2-メチル-5-(N-(4-メチルフェニルスルフォニル)カルバモイル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(448mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.95(3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.40-1.65(4H), 2.35-2.48(5H), 2.60(3H, s), 5.57(2H, s), 6.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.34(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52(1H, s), 8.02-8.12(4H)

mp 175-176°C

## 実施例 2 2 6

実施例 1 と同様に、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(254mg) と 1-ペンタンスルホンアミド(135mg) から 3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-((1-ペンタンスルホンニルカルバモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(240mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.96-1.93(17H, m), 2.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.55(2H, m), 3.72(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.48(2H, s), 6.71(2H, br s), 6.98(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/z$  559(M-1)

## 実施例 2 2 7

実施例 1 と同様に、3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボン酸(247mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド(148mg) から 3-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホンニルカルバモイル



)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン(252mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.98-1.87(11H, m), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 3.74(2H, d, J=7Hz), 5.49 (2H, s), 6.71(2H, br s), 7.00(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz)

Mass (ESI) m/z 579(M-1)

#### 実施例 228

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(190mg)と1-ペンタンスルホンアミド(125mg)から3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホンニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶(178mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.48(4H, m), 1.88-1.93(2H, m), 2.62(3H, s), 2.62(2H, q, J=7Hz), 2.74(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 5.52 (2H, s), 6.60(1H, d, J=8Hz), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.31(1H, s), 8.01(1H, s)

#### 実施例 229

実施例1と同様にして、3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(190mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(142mg)から3-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2, 7-ジメチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホンニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジンを無色結晶(173mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.61(3H, s), 2.64(2H, q, J=7Hz), 2.68(3H, s), 5.53 (2H, s), 6.61(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 7.30-7.34(3H, m), 7.90(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

## 実施例 2 3 0

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(248mg)と1-ペンタンスルホンアミド(135mg)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを薄黄色結晶(210mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88(3H, t, J=8Hz), 1.25-1.48(4H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2.61(3H, s), 2.76(3H, s), 3.50-3.58(2H, m), 5.60(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 7.44(1H, br d, J=8Hz), 7.77(1H, br s), 8.05(1H, s), 9.78(1H, br s)

## 実施例 2 3 1

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(238mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(159mg)から3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(178mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42(3H, s), 2.60(3H, s), 2.69(3H, s), 5.61(2H, s), 6.73(1H, d, J=8Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.44(1H, br d, J=8Hz), 7.78(1H, br s), 7.93(1H, s), 8.02(1H, s), 10.05(1H, br s)

## 実施例 2 3 2

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(260mg)と1-ペンタンスルホンアミド(164mg)から3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.89(3H, t, J=7Hz), 1.26-1.51(7H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2

.64(3H, s), 2.73(3H, s), 3.52-3.57(2H, m), 4.01(2H, q, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.72(2H, s), 6.99(1H, s), 7.99(1H, s), 9.89(1H, br s)

### 実施例 2 3 3

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(250 mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(178 mg)から3-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2,7-ジメチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42(3H, t, J=7Hz), 2.42(3H, s), 2.62(3H, s), 2.66(3H, s), 4.03(2H, q, J=7Hz), 5.49(2H, s), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.01(1H, d, J=1Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.88(1H, s), 8.03(2H, d, J=8Hz), 10.14(1H, br s)

### 実施例 2 3 4

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ〔b〕フラン(300 mg)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(218 mg)、DBU(0.20 ml)および(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(230 mg)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル)ベンゾ〔b〕フラン(90 mg)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=8.2 and 2.0Hz), 7.38(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 7.62(1H, d, J=1.9Hz), 7.75(1H, d, J=8.9Hz), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.90(1H, s), 12.35(1H, br s)

IR(Nujol): 1700cm<sup>-1</sup>

mp: 120-121°C

### 実施例 2 3 5

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(280mg)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(190mg)、DBU(0.18ml)および(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホンアミド(280mg)から5-(5-ブロモチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(350mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.40(3H, s), 4.08(2H, s), 7.17(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.4$  and  $2.2\text{Hz}$ ), 7.35(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s)

IR(Nujol) :  $1699\text{cm}^{-1}$

mp :  $165-167^\circ\text{C}$

#### 実施例 236

実施例 1 と同様にして、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(230mg)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(170mg)、DBU(0.16ml)および(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホンアミド(210mg)から5-(5-クロロチオフェン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンゾ[b]フラン(210mg)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.40(3H, s), 4.07(2H, s), 7.16(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=4.0$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.3$  and  $2.3\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.60-7.64(2H, m), 7.81(1H, dd,  $J=8.7$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )

IR(Nujol) :  $1700\text{cm}^{-1}$

mp :  $181-183^\circ\text{C}$

#### 実施例 237

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-カルボン酸(150mg)

、N, N' -カルボニルジイミダゾール (84 mg)、DBU (79 mg) および 4 -ペンテン-1-スルホンアミド (77 mg) から 3 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) -2-メチル-5- (4-ペンテン) スルホニルカルバモイル) -3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (91 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.75-1.83(2H, m), 2.10-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.52(2H, t, J=7.7Hz), 4.94(1H, d, J=11.3Hz), 4.98(1H, dd, J=17.1 and 2.6Hz), 5.70-5.76(1H, m), 5.86(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H, t, J=7.3Hz), 7.54(1H, dd, J=8.1 and 1.7Hz), 7.66(2H, d, J=7.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.8Hz), 8.01(1H, d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=8.2Hz), 11.76(1H, br s)

mp : 152-155°C

#### 実施例 238

実施例 1 と同様にして、6-カルボキシ-2- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) -3-メチル-2H-インダゾール (1.131 g)、N, N' -カルボニルジイミダゾール (0.63 g)、DBU (0.58 ml) および p-トルエンスルホンアミド (0.67 g) から 2- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) -3-メチル-6- (p-トルエンスルホニルカルバモイル) -2H-インダゾール (1.00 g) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.39(3H, s), 2.65(3H, s), 5.77(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.34-7.47(6H, m), 7.56(1H, d, J=8.2Hz), 7.66(2H, d, J=7.8Hz), 7.78-7.81(2H, m), 7.89(2H, d, J=8.2Hz), 8.22(1H, s), 12.42(1H, br s)

mp : 236-237°C

#### 実施例 239

3- (2-クロロ-4- (1-ヘキシニル) ベンジル) -2-メチル-5- (N- (4-メチルフェニルスルフォニル) カルバモイル-3H-イミダゾ [4,

5-b) ピリジン (240 mg) をジオキサン中で、酸化白金を触媒として接触還元することによって 3-(2-クロロ-4-ヘキシルベンジル)-2-メチル-5-(N-(4-メチルフェニルスルフォニル)カルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (181 mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=6Hz), 1.22-1.66(8H), 2.43(3H, s), 2.59(2H, t, J=6Hz), 2.62(3H, s), 5.55(2H, s), 6.65(1H, d, J=8Hz), 7.02(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.37(3H), 8.01-8.11(4H)

mp : 162-163°C

#### 実施例 240

3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2, 7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (500 mg) のトルエン溶液 (5 ml) に、窒素雰囲気したでナトリウム第三ブチラート (123 mg)、ピペリジン (109 mg)、(R)-(+)-BINAP (8 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム (0) (4 mg) を順に添加し、90°Cで30時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を添加した。1N塩酸をpH7になるまで添加し、クロロホルム：メタノール=4：1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にエタノールを添加して加熱、放冷し、析出した結晶を濾取した。N,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) に溶解し、80°C油浴上で熱水 (8.5 ml) を徐々に添加した。攪拌しながら放冷し、析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、加熱下減圧乾燥して、3-(2-クロロ-4-ピペリジノベンジル)-2, 7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン (391 mg) を淡桃色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.65-1.70(6H, m), 2.42(3H, s), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.19(4H, t, J=7Hz), 5.45(2H, s), 6.75(2H, s), 6.95(1H, s), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz), 10.18(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 550(M-H)<sup>-</sup>

mp : 190-192°C

#### 実施例 2 4 1

実施例 2 4 0 と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンジル)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(5.00mg)とモルホリン(1.91mg)から3-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(78mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.18(4H, t, J=7Hz), 3.85(4H, t, J=7Hz), 5.46(2H, s), 6.73-6.82(2H, m), 6.95(1H, d, J=2Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.86(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 10.14(1H, s)

Mass(ESI) : m/z 552(M-H)<sup>-</sup>

mp : 235-237°C

#### 実施例 2 4 2

実施例 2 4 0 と同様にして、3-(4-ブromo-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(6.00mg)とヘキサメチレンイミン(2.06mg)から3-(2-クロロ-4-(ヘキサメチレンイミノ)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(1.42mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.50-1.60(4H, m), 1.80(4H, br), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.43(4H, t, J=7Hz), 5.44(2H, s), 6.53(1H, dd, J=8, 2Hz), 6.70(1H, d, J=2Hz), 6.76(1H, d, J=8Hz), 7.32(2H, d, J=8Hz), 7.85(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

Mass(ESI) : m/z 564(M-H)<sup>-</sup>

mp : 210-212°C

## 実施例 2 4 3

実施例 2 4 0 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(600mg)とピロリジン(148mg)から3-(2-クロロ-4-(1-ピロリジニル)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(195mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.98-2.04(4H, m), 2.42(3H, s), 2.65(3H, s), 2.66(3H, s), 3.27(4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.45(2H, s), 6.43(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.21(1H, s)

Mass(ESI) :  $m/z$  536(M-H) $^-$

mp : 212-214°C

## 実施例 2 4 4

実施例 2 4 0 と同様にして、3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(600mg)と1-メチルピペラジン(154mg)から3-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)-2,7-ジメチル-5-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン(411mg)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.35(3H, s), 2.42(3H, s), 2.55(4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.64(3H, s), 2.65(3H, s), 3.24(4H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.46(2H, s), 6.77(2H, s), 6.96(1H, s), 7.33(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.03(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

Mass(ESI) :  $m/z$  568(M+H) $^+$

mp : 149-151°C

## 実施例 2 4 5



実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(250mg)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(356mg)から3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-5-[(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル]-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(234mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 2.50(3H, s), 2.62(3H, s), 2.67(3H, s), 5.51(2H, s), 6.69(1H, d, J=8Hz), 7.08(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.32-7.35(3H, m), 7.88(1H, s), 8.04(2H, d, J=8Hz)

#### 実施例 246

実施例 1 と同様にして、3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-5-カルボン酸(260mg)と1-ペンタンスルホンアミド(326mg)から3-(2-クロロ-4-メチルチオベンジル)-2,7-ジメチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-3H-イミダゾ〔4,5-b〕ピリジンを無色結晶(188mg)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.28-1.48(4H, m), 1.83-1.93(2H, m), 2.48(3H, s), 2.63(3H, s), 2.74(3H, s), 3.55(2H, m), 5.51(2H, s), 6.66(1H, d, J=8Hz), 7.03(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.31(1H, d, J=1Hz), 8.00(1H, s)

#### 産業上の利用可能性

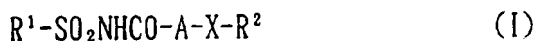
以上に述べた本発明のスルホンアミド化合物およびそれらの医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病(ⅠⅠ型糖尿病など)、糖尿病性合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニ

ズム、Kobberlig-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全など）、高血糖症（例えば摂食障害などの異常糖代謝で特徴づけられるもの）、もしくは高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用などに基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病など）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄、脾炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズなどの慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振などによる進行性の体重減少）などの予防・治療剤として用いられる医薬製剤として有用である。

本出願は日本で出願された平成9年特許願第208295号および平成10年特許願第114718号を基礎としており、それらの内容は本明細書に全て包含するものとする。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



(式中、 $R^1$  は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基；

A はベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい多環式複素環；

X はアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、N が置換されていてもよいイミノ低級アルキレン基、N が置換されていてもよい低級アルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基；および

$R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基；

ただし、A が低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニル基、

また、A が低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよい複素環基；またはアルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低

級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニル基である)で示されるスルホンアミド化合物またはその塩。

2.  $R^1$  が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよい複素環基であって、

これらの基が置換されている場合の置換基はそれぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホンニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環

オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり；

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く酸素原子、イオウ原子、セレン原子および窒素原子を含むヘテロ原子の少なくとも一個を含む多環式複素環基で、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく；

R<sup>2</sup> が置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基で、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、アリール、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基から

なる群から選ばれる少なくとも一種であり、

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基、またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基であり、また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、

上記アリール基および複素環基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記ビフェニリル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ

、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

3.  $R^1$  が置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基であり、

これらの基が置換されている場合の置換基は、それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級

アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノ-またはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり；

Aがベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く下記(A)～(I)で示される二環式複素環基であり、該複素環基はアルキル、オキソ、チオキソ、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、シクロ低級アルキル、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリール、複素環基、低級アルキルスルホニルおよび低級アルキルスルフィニルからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよく；

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニリル基であり、また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、 $R^2$ は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、

上記フェニル基、ナフチル基および複素環基が置換されている場合の置換基は、



それぞれ、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキルアミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノ-またはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換されたアルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、上記置換されたビフェニル基の置換基は、アルキル、シクロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、アリール低級アルキル

アミノ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ低級アルコキシ、モノ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-低級アルキル-N-アシルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリール低級アルキルアミノ低級アルコキシ、N-複素環-N-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、アリールスルホニルアミノ低級アルコキシ、アリールカルボニルアミノ低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、アリーロキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、モノ-またはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級アルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基からなる群から選ばれる少なくとも一種であり、

上記複素環基は下記(A)～(T)で表される基である請求の範囲第2項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

- (A) 窒素原子1～4個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、
- (B) 酸素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、
- (C) イオウ原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、
- (D) 窒素原子1～3個および酸素原子1～2個を含む飽和または不飽和

、7～12員二環式複素環基、

(E) 窒素原子1～3個およびイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、

(F) 酸素原子1～2個及びイオウ原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、

(G) 窒素原子1個、酸素原子1個およびイオウ原子1個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、

(H) セレン原子1～2個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、

(I) セレン原子1～2個および窒素原子1～3個を含む飽和または不飽和、7～12員二環式複素環基、

(J) 1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、

(K) 1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素単環基、

(L) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基、

(M) 1～2個の酸素原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員複素単環基、

(N) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基、

(O) 1～2個の硫黄原子と1～3個の窒素原子とを含有する飽和3～8員複素単環基、

(P) 1～2個の硫黄原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、

(Q) 1～2個の酸素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、

(R) 1個の酸素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、

(S) 1～2個の酸素原子を含有するスピロ複素環基、

(T) 1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子とを含有する不飽和3～8員複素単環基。

4. Aが、2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、テトラヒドロピラゾロピリミジニル基、イミダゾピラゾリル基、ジヒドロイミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾピラゾリル基、ジヒドロベンズイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフタリジニル基、キノキサリニル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリミジニル基、イミダゾピリダジニル基、1H-1-（または2）ピリンジニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、フロピリジル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンズオキセピニル基、シクロペンタピラニル基、フロピラニル基、ベンゾチオフェニル基、ジヒドロジチアナフタレニル基、ジチアナフタレニル基、ジオキサロイミダゾリル基、ベンズオキサジニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、フロピリジル基、チエノイミダゾリル基、チエノピリジル基、ジチアジアザインダニル基、チエノフラニル基、オキサチオロピロリル基、ベンゾセレノフェニル基、セレノピリジル基、ベンゾセレノール基、セレノピリジル基およびシクロペンタジエノピリジル基からなる群から選ばれる複素環基であって、該複素環基は、アルキルおよびオキソからなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されていてもよい；である請求の範囲第3項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

5. R<sup>1</sup> がアルキル；アルケニル；フェニル低級アルケニル；ニトロ、アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基；またはキノリル基であり；Aが2, 3-ジヒドロベンズイミダゾリル基、イミダゾピラゾリル基、イミダゾピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、ベンゾトリアゾリル基、

インドリジニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基およびチエノイミダゾリル基からなる群から選ばれる複素環基であり、

該複素環基はアルキルまたはオキソで置換されていてもよく；

Xが低級アルキレン基、オキサ低級アルキレン基またはオキサであり、

$R^2$  がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、フェニル、イミダゾリル低級アルキル、ピペリジニル低級アルキル、ハロゲン、アミノ、低級アルカノイルアミノ、モノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、N-低級アルキル-N-低級アルカノイルアミノ、N-低級アルキル-N-ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンゾイルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルチオ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、シクロ低級アルキルオキシカルボニル、モノ低級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、(N-ピリジル-N-低級アルキルアミノ)低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルキル、フェノキシ低級アルキル、低級アルキルスルホニルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニルチオ低級アルキル、チエニル低級アルコキシ、ピリジルオキシ低級アルキル、フェニル低級アルキルチオ、フェニルウレイド、低級アルコキシ低級アルコキシ、フェニル低級アルキニル、ジオキソチアゾリジリデン低級アルキル、およびハロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲンで置換されていてもよいナフチル基；ハロゲンで置換された4-フェニルフェニル；ハロゲンで置換されていてもよいチエニル基；ハロゲンで置換されていてもよいベンゾチエニル基；ハロゲンで置換されていてもよいキノリル基；ハロ

ゲンで置換されていてもよいベンゾオキサニル基である請求の範囲第4項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

6.  $R^1$  がアルキル；アルケニル；フェニル低級アルケニル；アルキルおよびアルケニルからなる群より選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基；またはハロゲンで置換されていてもよいチエニル基であり；

Aが3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル基、インドリジニル基、1H-インダゾリル基、ベンゾ〔b〕フラニル基およびベンゾ〔b〕チオフェニル基からなる群から選ばれる複素環基であり、

該複素環基は、1個ないし2個のアルキルで置換されていてもよく；

Xが低級アルキレン基であり、

$R^2$  がアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニル低級アルキニルおよびハロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基；ハロゲンで置換されていてもよいナフチル基；またはハロゲンで置換された4-フェニルフェニルである請求の範囲第5項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

7. Aが3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基、1H-インダゾリル基またはベンゾ〔b〕フラニル基であり、これらの複素環基はアルキルで置換されていてもよく、 $R^2$  がハロゲンで置換されたフェニル基であり、該フェニル基はさらにアルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、ニトロ、ハロ低級アルキル、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルケニル、フェニル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、フェノキシ低級アルキル、フェニル低級アルコキシ低級アルキル、フェニル低級アルキニル、およびハ

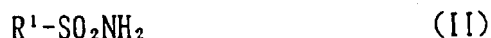
ロゲンで置換されていてもよいチエニル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい；またはハロゲンで置換されたナフチル基である請求の範囲第6項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

8. Aが1個または2個の低級アルキルで置換されている3H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジル基である請求の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

9. Aが1個の低級アルキルで置換されている1H-インダゾリル基である請求の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

10. Aが1個の低級アルキルで置換されているベンゾ〔b〕フラニル基である請求の範囲第7項記載のスルホンアミド化合物またはその塩。

11. (1) 式 (II) :



(式中、 $R^1$  は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロ低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい複素環基を示す) で表される化合物またはその塩、および式 (III) :



(式中、Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルおよび2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く置換されていてもよい多環式複素環；

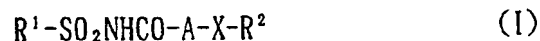
Xはアルキレン基、オキサ、オキサ低級アルキレン基、低級アルキレンオキサ基、カルボニル基、低級アルケニレン基、置換されていてもよいイミノ基、Nが置換されていてもよいイミノ低級アルキレン基、Nが置換されていてもよい低級ア

ルキレンイミノ基、チオキサ低級アルキレン基または低級アルキレンチオキサ基  
; および

R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または  
置換されたビフェニル基;

ただし、Aが低級アルキルで置換された3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジル  
基である場合は、R<sup>2</sup> は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ  
い複素環基またはテトラゾリル以外の基で置換されたビフェニル基、

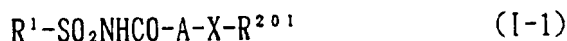
また、Aが低級アルキルで置換されたキノリル基である場合は、R<sup>2</sup> は置換され  
ていてもよいアリール基; 置換されていてもよい複素環基; またはアルキル、シ  
クロ低級アルキル、アルケニル、アルキニル、低級アルカノイル、低級アルコキ  
シ、フェニル、置換テトラゾリルメチル以外の複素環低級アルキル、ハロゲン、  
アミノ、置換アミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、低  
級アルキルチオ、シアノ、カルバモイル、モノ低級アルキルカルバモイル、ジ低  
級アルキルカルバモイル、ニトロ、ハロ低級アルキル、アリール低級アルキル、  
アリール低級アルケニル、アリール低級アルコキシ、置換アミノで置換された低  
級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級アルコキシ、シクロ低級アルキル低級ア  
ルキル、アリールオキシ低級アルキル、アシルオキシ低級アルキル、ヒドロキシ  
低級アルキル、モノまたはジ低級アルキルアミノ低級アルキル、アリール低級ア  
ルコキシ低級アルキル、アリールチオ低級アルキル、複素環低級アルコキシ、複  
素環オキシ低級アルキル、アリール低級アルキルチオ、アリールウレイド、低級  
アルコキシ低級アルコキシ、アリール低級アルキニル、置換されていてもよい2  
価の複素環基で置換された低級アルキルおよび置換されていてもよい複素環基か  
らなる群から選ばれる少なくとも一種で置換されたビフェニル基である) で表  
される化合物、そのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とを反応さ  
せることにより、式(I):



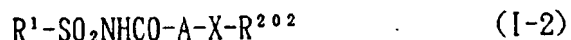


(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る、

(2) 式 (I-1) :

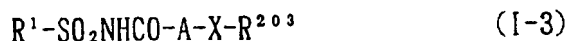


(式中、 $R^{201}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくともアルキニル基、アリール低級アルケニル基、末端ニトロ基または末端ホルミル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を還元することにより、式 (I-2) :

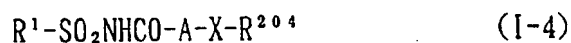


(式中、 $R^{202}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくともアルキル基、アリール低級アルキル基、末端アミノ基またはヒドロキシメチル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る、

(3) 式 (I-3) :

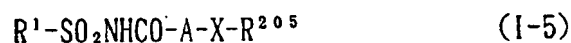


(式中、 $R^{203}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくとも末端ホルミル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を酸化することにより、式 (I-4) :

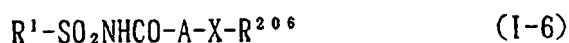


(式中、 $R^{204}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともカルボキシ基をもち、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩を得る、

(4) 式 (I-5) :

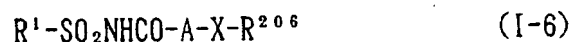


(式中、 $R^{205}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともヒドロキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩をアシル化することによって、式 (I-6) :



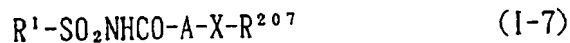
(式中、 $R^{206}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアシルオキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩を得る、

(5) 式: (I-6)



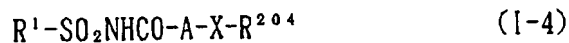
(式中、 $R^{206}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニリル基であり、それらの基は少なくともアシルオ

キシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩をアリールオキシ化することによって、式：(I-7)

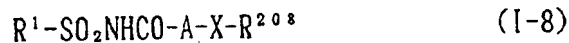


(式中、 $R^{207}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくともアリールオキシ低級アルキル基をもち、その他の記号は前記と同義)で表される化合物またはその塩を得る、

(6) 式(I-4)：

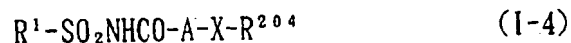


(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその反応性誘導体にカルボキシ保護基を導入することによって、式(I-8)：

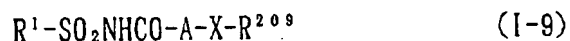


(式中、 $R^{208}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくとも保護されたカルボキシ基をもつ)で表される化合物またはその塩を得る、

(7) 式(I-4)：

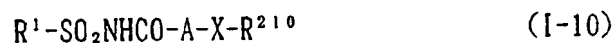


(式中の各記号は前記と同義)で表される化合物またはその反応性誘導体をアミド化することによって、式(I-9)：



(式中、 $R^{209}$  は置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基または置換されたビフェニル基であり、それらの基は少なくとも置換されていてもよいアミドをもち、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩を得る、または

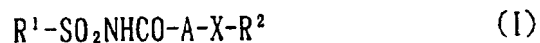
(8) 式 (I-10) :



(式中、 $R^{210}$  は置換されていてもよいアリール基であり、少なくともハロゲンを持ち、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩に窒素含有複素環基を付加させることによって、式 (I-11) :



(式中、 $R^{211}$  は置換されていてもよいアリール基であり、少なくとも窒素含有複素環基で置換されており、その他の記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩を得ることからなる式 (I) :



(式中の各記号は前記と同義) で表される化合物またはその塩を製造する方法。

12. 請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩を含有する医薬組成物。

13. 請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩を用いる血糖降下活性作用に基づいて治癒可能な疾病、およびcGMP-PDE阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用またはアレルギー抑制作用に基づいて治癒可能な疾病の治療方法。

14. 血糖降下活性作用に基づいて治癒可能な疾病、およびcGMP-PDE阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用またはアレルギー抑制作用に基づいて治癒可能な疾病の治療用薬剤の製造のための請求の範囲第1項記載のスルホンアミド化合物または医薬として許容されるその塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02877

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.      |
|-----------|---|----------------------------|
| P, X      | EP, 844245, A1 (Adir Et Compagnie),<br>27 May, 1998 (27. 05. 98),<br>Full text & NZ, 329264, A & FR, 2756284, A1            | 1-3, 11,<br>12, 14         |
| P, A      | & NO, 9705402, A & AU, 9745383, A<br>& JP, 10-158260, A   | 4-10                       |
| X         | WO, 96/33190, A1 (Roussel-UCLAF),<br>24 October, 1996 (24. 10. 96),<br>Full text & FR, 2733233, A1                          | 1-5, 11,<br>12, 14<br>6-10 |
| X         | WO, 96/26195, A1 (Warner-Lambert Company),<br>29 August, 1996 (29. 08. 96),<br>Full text & ZA, 9601342, A & AU, 9647703, A  | 1-3, 11,<br>12, 14         |
| A         | & US, 5599811, A & FI, 9703380, A<br>& NO, 9703822, A & EP, 811001, A1<br>& CZ, 9702607, A3 & NZ, 302116, A                 | 4-10                       |
| X         | WO, 93/19067, A1 (Fujisawa Pharmaceutical<br>Co., Ltd.),<br>30 September, 1993 (30. 09. 93),<br>Full text & JP, 7-508260, A | 1-4, 11,<br>12, 14<br>5-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
11 September, 1998 (11. 09. 98)Date of mailing of the international search report  
22 September, 1998 (22. 09. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02877

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.          |
|-----------|--|--------------------------------|
| X         | EP, 507594, A1 (Merck and Co., Inc.),<br>7 October, 1992 (07. 10. 92),<br>Full text & US, 5157040, A & CA, 2064654, A<br>& JP, 5-097811, A       | 1-4, 11,<br>12, 14<br><br>5-10 |
| A         |  |                                |
| X         | US, 4606753, A (Shell Oil Co.),<br>19 August, 1986 (19. 08. 86),<br>Full text (Family: none)   | 1-3, 11<br><br>4-10            |
| A         |  |                                |
| P, X      | WO, 97/24334, A1 (Fujisawa Pharmaceutical<br>Co., Ltd.),<br>10 July, 1997 (10. 07. 97),<br>Full text & ZA, 9610918, A & AU, 9712095, A           | 1-5, 11,<br>12, 14<br><br>6-10 |
| P, A      |  |                                |
| X         | EP, 468785, A2 (Merck Frosst Canada Inc.),<br>29 January, 1992 (29. 01. 92),<br>Full text & CA, 2047858, A & JP, 5-105678, A<br>& US, 5221678, A | 1, 11,<br>12, 14<br><br>2-10   |
| A         |  |                                |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02877

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)-

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 13 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02877

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/02877

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

C07D215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

C07D215/48, 231/56, 235/26, 239/96, 241/52, 249/18, 307/79, 333/56, 333/54, 405/12, 409/12, 471/04, 487/04, 495/04, A61K31/34, 31/38, 31/415, 31/47, 31/495, 31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号      |
|-----------------|---|-----------------------|
| P, X            | EP, 844245, A1 (Adir Et Compagnie)<br>27. 5月. 1998 (27. 05. 98)<br>全文                 | 1-3,<br>11, 12,<br>14 |
| P, A            | &NZ, 329264, A&FR, 2756284, A1<br>&NO, 9705402, A&AU, 9745383, A<br>&JP, 10-158260, A | 4-10                  |
| X               | WO, 96/33190, A1 (Roussel-UCLAF)<br>24. 10月. 1996 (24. 10. 96)<br>全文                  | 1-5,<br>11, 12,<br>14 |
| A               | &FR, 2733233, A1  | 6-10                  |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 09. 98

国際調査報告の発送日

22.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                      |
|-----------------------|--|----------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号     |
| X                     | WO, 96/26195, A1 (Warner-Lambert Company)<br>29. 8月. 1996 (29. 08. 96)<br>全文   | 1-3、<br>11、12、<br>14 |
| A                     | &ZA, 9601342, A&AU, 9647703, A<br>&US, 5599811, A&FI, 9703380, A<br>&NO, 9703822, A&EP, 811001, A1<br>&CZ, 9702607, A3&NZ, 302116, A | 4-10                 |
| X                     | WO, 93/19067, A1 (藤沢薬品工業株式会社)<br>30. 9月. 1993 (30. 09. 93)<br>全文   | 1-4、<br>11、12、<br>14 |
| A                     | &JP, 7-508260, A   | 5-10                 |
| X                     | EP, 507594, A1 (Merck and Co., Inc.)<br>7. 10月. 1992 (07. 10. 92)<br>全文  | 1-4、<br>11、12、<br>14 |
| A                     | &US, 5157040, A&CA, 2064654, A<br>&JP, 5-097811, A   | 5-10                 |
| X                     | US, 4606753, A (Shell Oil Co.)<br>19. 8月. 1986 (19. 08. 86)<br>全文、(ファミリーなし)  | 1-3、<br>11<br>4-10   |
| P, X                  | WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社)<br>10. 7月. 1997 (10. 07. 97)<br>全文   | 1-5、<br>11、12、<br>14 |
| P, A                  | &ZA, 9610918, A&AU, 9712095, A   | 6-10                 |
| X                     | EP, 468785, A2 (Merck Frosst Canada Inc.)<br>29. 1月. 1992 (29. 01. 92)<br>全文   | 1、11、<br>12、14       |
| A                     | &CA, 2047858, A&JP, 5-105678, A<br>&US, 5221678, A   | 2-10                 |

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 3 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1 3 は、治療による人体の処置方法に該当し、PCT 1 7 条(2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.1 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。